

UNIwersYTET  
PRZYRODNICZO-HUMANISTYCZNY  
w SIEDLCACH

Wydział Nauk Ścisłych

---

*Beata Łopuszyńska*

*Porfiryny: elektrofilowa funkcjonalizacja  
i wykorzystanie spektroskopii  $^1\text{H}$  NMR  
do ustalania struktury produktów*

Praca doktorska wykonana  
w Instytucie Chemii  
Uniwersytetu Przyrodniczo-Humanistycznego w Siedlcach  
pod kierunkiem  
Prof. dr hab. inż. Stanisława Ostrowskiego

Siedlce 2019

Niniejsza rozprawa została przedłożona  
Radzie Wydziału Nauk Ścisłych  
Uniwersytetu Przyrodniczo-Humanistycznego w Siedlcach  
w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Praca jest przygotowana zgodnie z zaleceniami ujętymi  
w USTAWIE z dnia 18 marca 2011 r.; Art. 13, ust. 2  
(Dz.U. 2011, nr 84, poz. 455):  
zawiera spójny tematycznie, opublikowany dorobek autorki

*Promotorowi, Profesorowi Stanisławowi OSTROWSKIEMU  
składam serdeczne podziękowania za wskazanie pomysłu na  
przygotowanie niniejszej pracy, merytoryczną pomoc przy  
publikowaniu wyników oraz za okazaną cierpliwość w trak-  
cie wielu dyskusji nad materiałem stanowiącym przedmiot  
rozprawy.*

*Pani dr Agnieszce Mikus-Ostrowskiej  
serdecznie dziękuję za merytoryczną współpracę w trakcie  
przygotowywania rozprawy – w szczególności za koordyno-  
wanie badań w drugiej fazie gromadzenia materiału  
eksperymentalnego, wiele cennych rad i pomoc przy inter-  
pretacji niektórych wyników.*



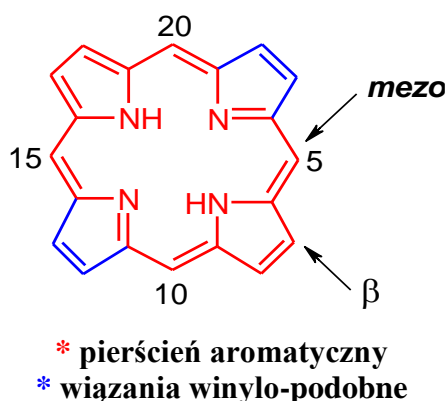
# SPIS TREŚCI

<b>1. Wstęp</b> .....	7
1.2. Cele badawcze .....	13
<b>2. Część literaturowa</b> (Nitrowanie układów porfirynewych) .....	14
2.1. Nitrowanie pochodnych porfiryny w pozycjach <i>mezo</i> - .....	15
2.1.1. Reakcje rodnikowe .....	15
2.1.2. Reakcje $\pi$ -kationorodników z azotanami .....	17
2.1.3. Podstawienie elektrofilowe .....	21
2.1.3.1. Nitrowanie kwasem azotowym(V) .....	21
2.1.3.2. Nitrowanie azotanem cynku(II) i azotanem miedzi(II) .....	24
2.1.3.3. Nitrowanie tetrafluoroboranem nitroniowym .....	25
2.1.3.4. Nitrowanie azotynem sodu .....	26
2.2. Nitrowanie pochodnych porfiryny w pozycjach $\beta$ - .....	29
2.2.1. Reakcje rodnikowe .....	29
2.2.2. $\beta$ -Nitrowanie kompleksów TPP w warunkach nukleofilowych .....	31
2.2.3. $\beta$ -Nitrowanie kompleksów TPP w warunkach elektrofilowych .....	32
2.3. Nitrowanie porfiryn w pozycjach <i>mezo</i> -arylowych .....	37
<b>3. Komentarz do publikacji stanowiący przedmiot niniejszej rozprawy</b> .....	42
<b>4. Załączniki:</b> Dorobek autorki stanowiący przedmiot niniejszej rozprawy .....	48
4.1. <i>Synthetic Communications</i> , <b>33</b> , 4101-4110 (2003) .....	49
4.2. <i>Tetrahedron</i> , <b>60</b> , 11951-11957 (2004) .....	60
4.3. <i>Polish Journal of Chemistry</i> , <b>80</b> , 1209-1215 (2006) .....	68
4.4. <i>Macroheterocycles</i> , <b>6</b> , 245-250 (2013) .....	76
4.5. <i>Macroheterocycles</i> (2019) .....	83
<b>5. Inne załączniki</b> .....	89
5.1. Komunikaty konferencyjne związane z pracą .....	89
<b>6. Podsumowanie</b> .....	90
<b>7. Literatura cytowana</b> .....	91
<b>8. Streszczenie</b> .....	102
<b>9. Summary</b> .....	104
<b>10. Oświadczenia współautorów publikacji</b> .....	106

# 1. WSTĘP

Porfiryny to bardzo ważna i aktualnie intensywnie badana grupa związków heterocyklicznych.<sup>[1-4]</sup> Są to układy aromatyczne, mające tzw. pierścień rdzeniowy zbudowany z czterech pierścieni pirolowych, połączonych węglowymi mostkami metinowymi "C=" (Rysunek 1).

Wspólnym i głównym elementem strukturalnym, występującym zarówno w najprostszych pod względem budowy porfirynach, jak i w układach o najwyższym stopniu złożoności, jest  $[18\pi]$ -elektronowy pierścień aromatyczny i cztery atomy azotu w cząsteczce. W skład układu aromatycznego wchodzi dziewięć wiązań podwójnych (zaznaczone na czerwono), natomiast dwa pozostałe wiązania podwójne mają charakter winylo-podobny (zaznaczone na niebiesko). W pierścieniu tego makrocykla możemy wyróżnić cztery pozycje *mezo*- (5-, 10-, 15- i 20-) oraz osiem pozycji  $\beta$ - (pozostałe „zewnętrzne” pozycje szkieletu; Rysunek 1).



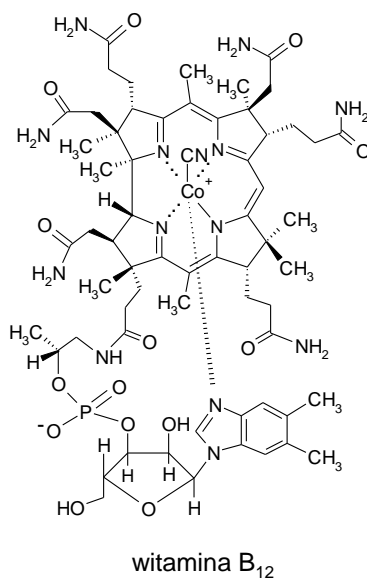
Rysunek 1

Porfiryny i ich pochodne mają szereg specyficznych właściwości: luminescencja (fluorescencja i fosforescencja), zdolność do fotoprzewodnictwa i fotoemisji, trwałość termiczna, aktywność powierzchniowa.<sup>[5-8]</sup> Charakteryzują się bardzo intensywną absorpcją światła z zakresu widzialnego. Dlatego też związki te, zarówno jako ciała stałe, jak i w roztworach, wykazują silne zabarwienie (np. czerwone, zielone, fioletowe).

Porfiryny mają fundamentalne znaczenie dla wielu procesów biochemicznych.<sup>[9-11]</sup> W przyrodzie są odpowiedzialne między innymi za funkcjonowanie organizmów żywych, uczestnicząc aktywnie w procesach fotosyntezy, oddychania komórkowego, w transporcie i wymianie gazów, w metabolicznym utlenianiu substancji organicznych (peroksydazy i cytochrom P450), w transferze elektronów (cytochromy *b* i *c*), czy też w procesie redukcji tlenu do wody (cytochrom-*a*).

chlorofil a

heme



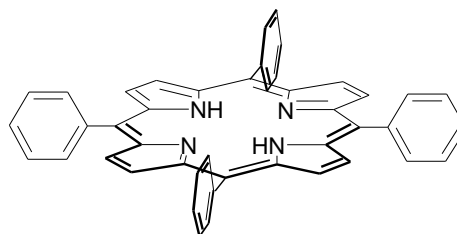
Rola, jaką pełnią porfiryryny w przyrodzie, sprawiła, że stały się one obiektem intensywnych badań dotyczących właściwości i budowy tych układów. Wiele pochodnych porfiryrynowych można pozyskiwać ze źródeł naturalnych, jednak coraz większe zapotrzebowanie na układy tego typu doprowadziło do szybkiego rozwoju badań w obszarze porfiryryn

8

syntetycznych. W ostatnich latach związki te są w centrum zainteresowania licznych ośrodków naukowych na świecie.

Niektóre porfiryny syntetyczne są łatwo osiągalne, a ich funkcjonalizacja prowadzi do pochodnych o pożądanych właściwościach. Jedną z takich pochodnych jest *mezo*-tetrafenyloporfiryne (ang. *meso*-tetraphenylporphyrin, w skrócie *m*-TPP; Rysunek 3). Stanowi ona substrat w różnych przemianach chemicznych prowadzących do układów o znacznym stopniu skomplikowania struktury i pożądanych właściwościach.

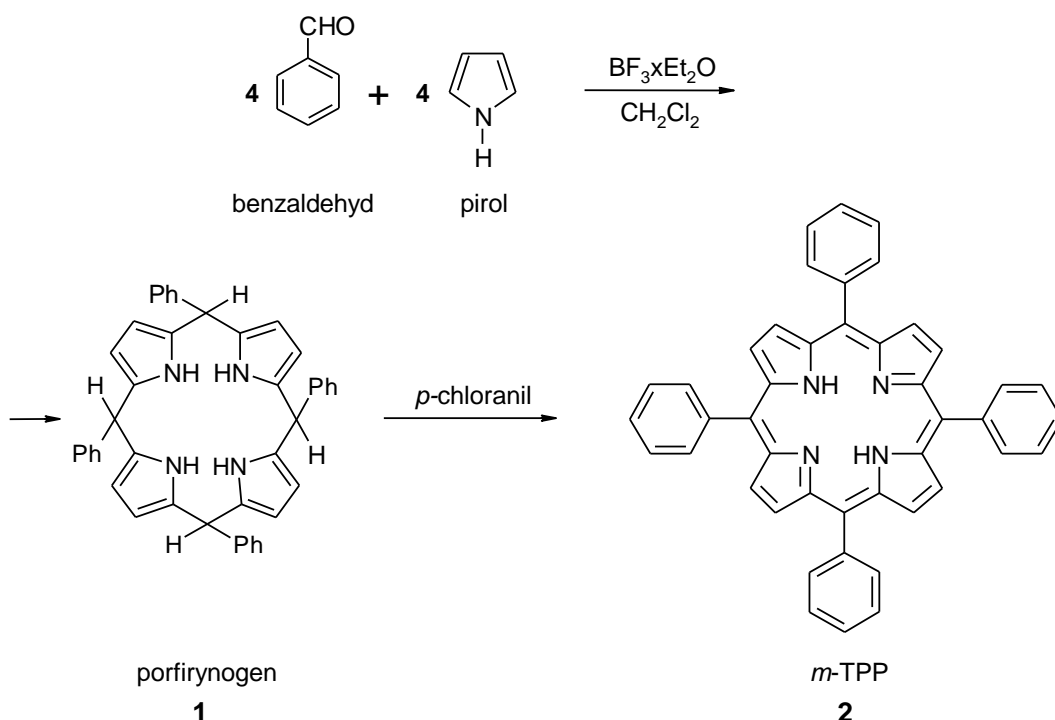
*m*-TPP jest symetryczna; pozycje *mezo*- są podstawione czterema pierścieniami fenylowymi, ustawionymi w przybliżeniu w płaszczyznach prostopadłych do  $[18\pi]$ -elektronowego szkieletu centralnego. Każdy z podstawników (gdy przyjmie tę samą płaszczyznę co pierścień centralny) może się sprzęgać z układem aromatycznym.



*mezo*-tetrafenyloporfiryne (*m*-TPP)

### Rysunek 3

Pierwsza metoda syntezy *mezo*-tetrafenyloporfiryne (cyklocondensacja z benzaldehydu i pirolu w/g Rothemunda<sup>[13,14]</sup> i Adlera-Longo<sup>[15,16]</sup>) została udoskonalona pod koniec lat 80-tych przez grupę badawczą Lindseya.<sup>[17,18]</sup> W tym ostatnim przypadku reakcję prowadzi się w chlorku metylenu, wobec katalizatora, którym jest eterat trójfluorku boru ( $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ ). Do utworzenia jednej cząsteczki porfiryne potrzebne są po cztery cząsteczki każdego z substratów (benzaldehydu i pirolu). Powstającym produktem pośrednim jest porfirylogen (**1**), który w drugim etapie, pod wpływem tlenu lub innego zewnętrznego czynnika utleniającego (np. *para*-chloranilu, DDQ), utlenia się do aromatycznego  $[18\pi]$ -elektronowego układu tetrafenyloporfiryne (**2**; Schemat 1).



**Schemat 1**

Większość symetrycznych, otrzymanych syntetycznie porfiryn, takich jak np. *mezo*-tetrafenyloporfiryne (2) ma charakter niepolarny. Z tego powodu bardzo ważna jest funkcjonalizacja, pozwalająca otrzymywać układy o określonych właściwościach. Wprowadzenie do pierścienia porfiryнового odpowiednich podstawników w pozycje *mezo*- lub  $\beta$ -potencjalnie przyczynia się do zwiększenia właściwości hydrofilowych. Pochodne porfiryn z wieloma grupami funkcyjnymi stanowią pożądane układy do kolejnych przekształceń nowo otrzymywanych związków i są w obszarze zainteresowań zarówno chemików, jak i medyków.

Intensywne badania dotyczące właściwości i budowy porfiryn pozwoliły na otrzymanie znacznej ilości sztucznych układów porfiryновых. Duża różnorodność tych pochodnych przełożyła się na ich wykorzystanie w wielu dziedzinach nauki i przemysłu. Znalazły one zastosowanie na przykład jako niezwykle pojemne nośniki informacji w komputerach,<sup>[19-21]</sup> czy diady magazynujące i przekształcające energię słoneczną.<sup>[22-24]</sup> Kompleksy porfiryn z metalami są stosowane jako biokatalizatory,<sup>[25,26]</sup> a także w produkcji specyficznych barwników. Związki porfiryновые pełnią również rolę odczynników analitycznych, np. przy spektrofotometrycznym oznaczaniu metali<sup>[27-29]</sup> oraz są wskaźnikami w procesie fotosterylizacji wody.<sup>[30,31]</sup> Ponadto, porfiryny wykorzystuje się także w medycynie i farmakologii, gdzie są stosowane między innymi do leczenia niektórych infekcji bakteryjnych,<sup>[32-34]</sup> a także jako kontrast w tomografii rezonansu magnetycznego.<sup>[35]</sup>

Należy wspomnieć o jeszcze jednym, być może najważniejszym zastosowaniu porfiryn – jako tzw. fotouczulaczy w diagnostyce fotodynamicznej PDD (ang. *Photodynamic Diagnosis*) oraz w fotodynamicznej terapii przeciwnowotworowej PDT (ang. *Photodynamic Therapy*).<sup>[36-43]</sup> Są to nowoczesne metody wykrywania i leczenia nowotworów. Aplikacja porfiryn we wspomnianych powyżej metodach bierze się stąd, że związki te mają zdolność do selektywnego gromadzenia się w tkankach nowotworowych i wykazują specyficzne właściwości fotochemiczne.

Diagnostyka PDD opiera się na zjawisku fluorescencji indukowanej. Istotne z punktu widzenia tego procesu reakcje są wywoływane przez specjalne barwniki (głównie z grupy porfiryn), zwane fotosensybilizatorami (fotouczulaczami), które wzbudza się promieniowaniem laserowym lub innymi źródłami światła. Selektywne gromadzenie się fotouczulacza w chorej tkance oraz precyzyjne naświetlenie tego barwnika światłem o odpowiedniej długości fali umożliwiają dokładną identyfikację zmiany nowotworowej.

Natomiast terapia fotodynamiczna PDT jest niskoinwazyjną metodą niszczenia tkanki nowotworowej w procesie selektywnego fotoutleniania. W ostatnich latach wiele projektów naukowych zaczęło koncentrować się na badaniu oddziaływań syntetycznych pochodnych porfiryn z tkankami dotkniętymi nowotworem.<sup>[44-51]</sup>

Procesy fotodynamicznego utlenienia materiałów biologicznych wymagają trzech podstawowych składników: (1) fotouczulacza – barwnika selektywnie gromadzącego się w tkance nowotworowej i uczulającego ją na działanie światła; (2) źródła światła – o określonej długości fali, które wzbudza zakumulowany w tkance barwnik; (3) tlenu, rozpuszczonego w naturalnym środowisku tkanek.<sup>[36]</sup> Co ciekawe, żaden z nich osobno nie powoduje uszkodzenia komórek rakowych, a jedynie ich kompleksowe użycie może doprowadzić niepożądane komórki i tkanki do zniszczenia. Metoda PDT jest praktycznie nieinwazyjna, ponieważ związki używane w charakterze fotouczulacza kumulują się głównie w tkance nowotworowej i tylko tam są aktywowane. Tak więc, idea terapii fotodynamicznej polega na wprowadzeniu do organizmu dawki porfiry, która lokalizuje szybko dzielące się komórki nowotworowe. Następnie zmienione chorobowo miejsce naświetla się promieniowaniem laserowym. Cząsteczki fotosensybilizatora, pochłaniając światło o odpowiedniej długości fali, łatwo ulegają wzbudzeniu i przekazują energię cząsteczkom tlenu obecnym w osoczu krwi. Proces prowadzi do powstania wysoce reaktywnych, toksycznych form tlenu singletowego ( $^1\text{O}_2$ ), które niszczą otaczającą je tkankę.

Fotouczulacze (fotosensybilizatory) muszą spełniać szereg warunków, aby mogły być stosowane w terapii przeciwnowotworowej. Przede wszystkim powinny być to związki

dostatecznie dobrze rozpuszczalne w płynach fizjologicznych, które mogłyby selektywnie gromadzić się i utrzymywać w chorej tkance przez kilkadziesiąt godzin. Ponadto fotosensybilizatory nie mogą w żaden sposób oddziaływać ze zdrowymi komórkami oraz wykazywać pasm absorpcji w tym samym zakresie, co związki naturalnie występujące w organizmie. Dodatkowo, w wyniku reakcji fotochemicznych z udziałem tych związków powinny powstawać duże ilości aktywnych form tlenu. Łatwo dostępna *mezo*-tetrafenyloporfiryna jest związkiem niepolarnym i w macierzystej postaci nie może być stosowana w terapii fotodynamicznej. Dlatego też od wielu lat prowadzone są badania nad funkcjonalizacją tego układu w celu otrzymania porfiryn, które spełniałyby te wszystkie warunki oraz powodowałyby jak najmniej efektów ubocznych.

Warto dodać, że jakiś czas temu pojawiła się nowa odmiana terapii PDT. Jest nią fotodynamiczna terapia antybakteryjna PACT (ang. *Photodynamic Antimicrobial Chemotherapy*), która także opiera się na wykorzystaniu fotouczulaczy porfirynewych. Jest to metoda bakteriostatyczna, stosowana w przypadku szczególnie opornych szczepów, ale można zwalczać w ten sposób również wirusy, pasożyty i drożdże.<sup>[52-55]</sup>

## 1.2. Cele badawcze

Niniejsza rozprawa doktorska dotyczy po części elektrofilowej funkcjonalizacji *mezo*-tetrafenyloporfiryny (i jej pochodnych), trzy prace [*Synthetic Communications*, **33**, 4101 (2003); *Tetrahedron*, **60**, 11951 (2004); *Macroheterocycles*, **6**, 245 (2013)]<sup>[56-58]</sup>; a po części badań strukturalnych otrzymanych produktów za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego. Temu zagadnieniu poświęcone są dwie prace [*Polish Journal of Chemistry*, **80**, 1209 (2006); *Macroheterocycles* (2019; w druku)].<sup>[59,60]</sup> Niezależnie, w każdej publikacji metoda <sup>1</sup>H NMR była wykorzystywana przy potwierdzaniu struktury wszystkich związków.

Cele badawcze koncentrowały się głównie w obszarze elektrofilowej funkcjonalizacji porfiryn i niektórych aspektów spektroskopowych wybranych do badań związków (pochodne *mezo*-tetrafenyloporfiryny). W szczególności były to:

- (a) rozpoznanie i analiza znanych sposobów otrzymywania nitroporfiryn, ważnych substratów w syntezie bardziej złożonych pochodnych
- (b) opracowanie metod elektrofilowego nitrowania w/w związków w celu otrzymania multipodstawionych produktów (mających do 10 różnych podstawników w cząsteczce) z zamierzeniem ewentualnego ich zastosowania w terapii antynowotworowej (w innych projektach badawczych)
- (c) weryfikacja wielu błędnych przypisań sygnałów w widmach <sup>1</sup>H NMR związków tego typu opisanych w literaturze i próba opracowania tablic inkrementów dla wybranych podstawników w pierścieniach fenylowych w układach pochodnych *mezo*-tetrafenyloporfiryny.

Problemy zasygnalizowane w punkcie (c) można dzisiaj rozwiązywać w różny sposób, stosując różne techniki pomiarowe – w szczególności rejestrując widma dwuwymiarowe. Jednak wyznaczenie takich inkrementów dla porfiryn pozwalałoby szybko przypisywać sygnały na podstawie prostych widm i jednoznacznie przyporządkowywać struktury badanym produktom. Związki te mają dość złożoną budowę, dlatego każdy zestaw parametrów ułatwiający interpretację ich widm może mieć ogromne znaczenie dla chemików zajmujących się tą klasą połączeń heterocyklicznych.

Jak wspominałam wyżej, pochodne objęte programem badawczym niniejszej rozprawy (i wiele związków im podobnych) stanowią substraty w syntezie potencjalnych aplikatorów stosowanych w antynowotworowej terapii fotodynamicznej.



## 2. CZĘŚĆ LITERATUROWA

### NITROWANIE UKŁADÓW PORFIRYNOWYCH

Zastosowanie porfiryn w medycynie, elektronice, biochemii i wielu innych dziedzinach to jednocześnie potrzeba modyfikowania ich struktury, łączenia w policząsteczki, a także potrzeba modyfikowania rozpuszczalności wpływającej na hydrofobowość i hydrofiliowość układu. Jednym ze sposobów przekształcania porfiryn do pochodnych, które dają możliwość otrzymania atrakcyjnych połączeń o znacznie większym stopniu złożoności, jest nitrowanie.

Reakcje nitrowania często wykorzystywane są na wstępnych etapach projektowanych syntez, prowadzących do otrzymania różnorodnych związków heteroaromatycznych. Grupa NO<sub>2</sub> wprowadzona do układu macierzystego zwiększa jego elektrofilowość i tym samym umożliwia całe spektrum transformacji następnych (np. redukcja do grupy aminowej -NH<sub>2</sub>,<sup>[61,62]</sup> diazowanie,<sup>[63]</sup> podstawienie wodoru w pozycji *orto*-,<sup>[64-67]</sup> cyklizacje<sup>[68-72]</sup>). Pochodne nitrowe mogą być również doskonałymi substratami do reakcji z nukleofilami.<sup>[65]</sup>

Niniejszy przegląd literaturowy poświęcony jest reakcjom nitrowania pochodnych porfiryny. Omówione zostaną reakcje podstawienia w pozycji *mezo*-,  $\beta$ -, jak i w pierścieniach aromatycznych, które zajmują pozycje *mezo*-.

## 2.1. Nitrowanie pochodnych porfiryny w pozycjach *mezo*-

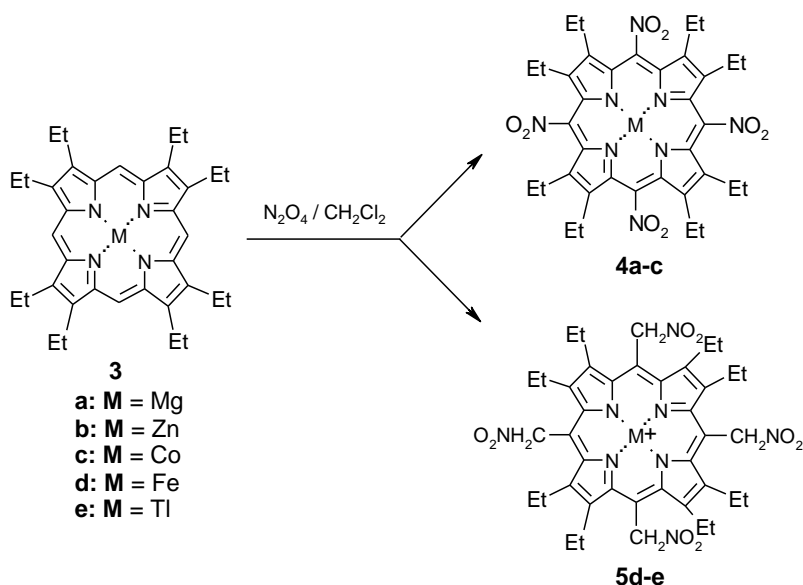
W układach porfiryńowych występują cztery pozycje *mezo*- (5, 10, 15, 20), które mogą być w różnym stopniu podstawione grupami nitrowymi. Na ich liczbę oraz położenie względem siebie ma wpływ wiele czynników, m.in. rodzaj odczynnika nitrującego i czas trwania reakcji.

W przypadku nitrowania porfiryn w pozycjach *mezo*-, reakcje zachodzą według trzech różnych mechanizmów: (a) rodnikowego, (b) poprzez  $\pi$ -kationorodniki i (c) elektrofilowego.

### 2.1.1. Reakcje rodnikowe

Najbardziej znaną reakcją nitrowania porfiryn w pozycji *mezo*-, przebiegającą w warunkach rodnikowych, jest reakcja z tetratlenkiem diazotu w chlorku metylenu. Proces ten w znacznym stopniu uzależniony jest od metalu tworzącego kompleks porfiryńowy.<sup>[73]</sup>

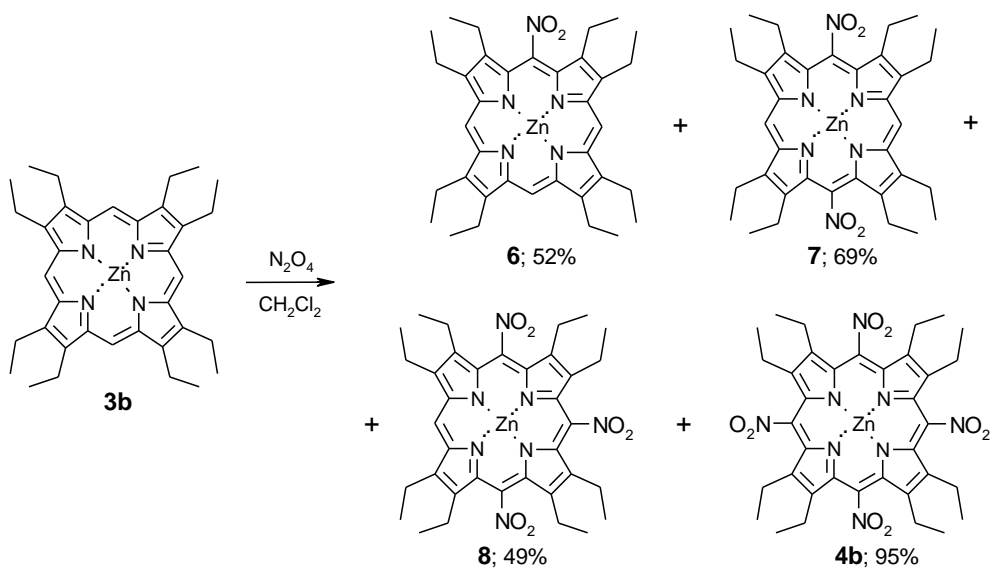
Porfiryńniany z metalami dwuwartościowymi, np. magnezem(II), cynkiem(II) i kobaltem(II) **3a-c**, reagując z  $N_2O_4$  dają pochodne **4a-c**, w których cztery grupy nitrowe połączone są bezpośrednio z pierścieniem porfiryńowym w pozycji *mezo*-<sup>[74-75]</sup> (Schemat 2). Natomiast kompleksy oktaetyloporfiryny z metalami trójwartościowymi, takimi jak Fe(III) czy Tl(III) **3d-e**, w reakcjach z  $N_2O_4$  w powyższych warunkach, przekształcają się w odpowiednie pochodne **5d-e**, zawierające w pozycjach *mezo*- grupy nitrometylowe<sup>[73,76]</sup> (Schemat 2). Dzieje się tak na skutek dodatkowej reakcji, w której uczestniczy  $CH_2Cl_2$ .



Schemat 2

W przypadku kompleksu cynkowego oktaetyloporfiryny **3b** zaobserwowano, że w zależności od ilości użytego czynnika nitrującego można otrzymać mono-, di-, tri- lub

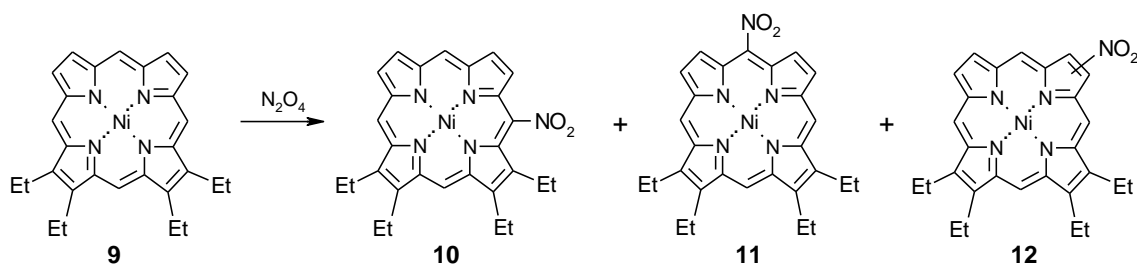
tetra-*mezo*-pochodną<sup>[75]</sup> (Schemat 3; przedstawiono tu wszystkie tworzące się produkty oraz podano najwyższe wydajności, jakie otrzymano w poszczególnych reakcjach).



**Schemat 3**

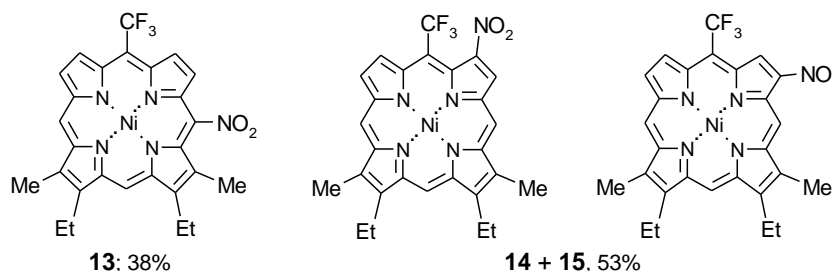
Dobierając odpowiednio warunki nitrowania, powyższe związki można otrzymać z bardzo dobrymi wydajnościami. Reakcja ukierunkowana na syntezę 5-nitrooktaetyloporfiryne cynku(II) (**6**) daje oczekiwany produkt z wydajnością 52%. Pochodna 5,15-dinitro-OEP(Zn) (**7**) tworzy się z maksymalną wydajnością 69%. Natomiast związki **8** i **4b**, zawierające kolejno trzy i cztery grupy nitrowe, otrzymuje się odpowiednio z wydajnościami wynoszącymi: 49% dla trinitropochodnej oraz 95% dla układu tetrapodstawionego.

W reakcjach rodnikowych prowadzonych z  $N_2O_4$  dla kompleksów porfiryn z metalami o wyższej elektroujemności [np. nikiel(II) i miedź(II)], posiadających wolne pozycje *mezo*- i  $\beta$ -, otrzymuje się zarówno mononitropochodne podstawione w pozycji *mezo*-, jak i związki znitrowane w pozycji  $\beta$ -. W przypadku 2,3,7,8-tetraetyloporfiryne nikielu(II) (**9**) nitrowanie za pomocą  $N_2O_4$  prowadzi do czterech skompleksowanych nitroporfiryn: czerwonej *mezo*-nitroporfiryny **10**, brązowej *mezo*-nitroporfiryny **11** i mieszaniny dwóch zielonych  $\beta$ -nitroporfiryn **12**<sup>[77]</sup> (Schemat 4). Stosunek w/w produktów odpowiednio wynosił – 2:1:4.



**Schemat 4**

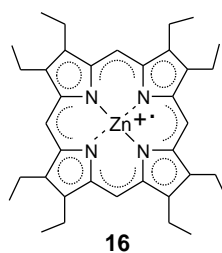
W układach porfirynewych zawierających w pozycji *mezo*- silną grupę elektronoakceptorową, np.  $-\text{CF}_3$ , występuje znaczne zaburzenie rozkładu elektronów. Ale nitrowanie takich związków w warunkach rodnikowych również prowadzi do otrzymania zarówno nitropochodnych podstawionych w pozycjach *mezo*-, jak i w pozycjach  $\beta$ -.[77] Reakcja 13,17-dietylo-12,18-dimetylo-5-trifluorometyloporfiryńnianu niklu(II) z tetratlenkiem diazotu daje jednocześnie trzy mononitrozwiązki: *mezo*-nitroporfirynę **13** (28%) oraz dwie nierozdzielalne  $\beta$ -nitropochodne **14** i **15** (łączna wydajność 53%; Rysunek 4).



**Rysunek 4**

### 2.1.2. Reakcje $\pi$ -kationorodników z azotanami

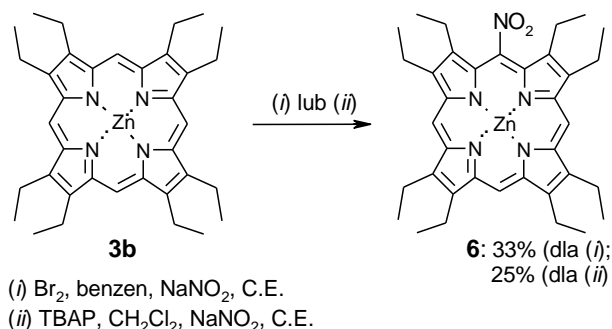
Ważną reakcją nitrowania porfiryń w pozycjach *mezo*- jest proces przebiegający według mechanizmu jono-rodnikowego (poprzez  $\pi$ -kationorodniki).[78-80]  $\pi$ -Kationorodniki są silnymi elektrofilami, które szybko reagują z nukleofilami, w tym z anionami azotynowymi i azotanowymi, dając izoporfiryny mające w pozycji *mezo*- atom węgla o hybrydyzacji  $\text{sp}^3$ . Reakcja wymaga obecności czynnika utleniającego, w wyniku czego tworzy się  $\pi$ -kationorodnik [np. **16** z oktaetyloporfiryńnianu cynku(II) **3b**] (Rysunek 5).



**Rysunek 5**

Utlenienie w kierunku  $\pi$ -kationorodnika **16** można prowadzić chemicznie lub elektrochemicznie. W pierwszym przypadku rolę utleniacza pełni brom, a reakcja zachodzi w benzenie, w środowisku azotu. Po wystąpieniu zmiany barwy, świadczącej o wytworzeniu się  $\pi$ -kationorodnika **16**, dodaje się nadmiar azotynu sodu i eteru koronowego (dicykloheksylo-18-korona-6, C.E.). Produkt główny, czyli 5-nitrooktaetyloporfiryńnian cynku(II) (**6**), tworzy się z wydajnością 33% (Schemat 5). W przypadku reakcji kompleksów metali

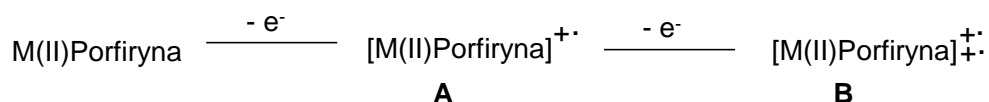
dwuwartościowych oktaetyloporfiryny z azotynem sodu zawsze, jako produkt główny, powstaje mononitropochodna.



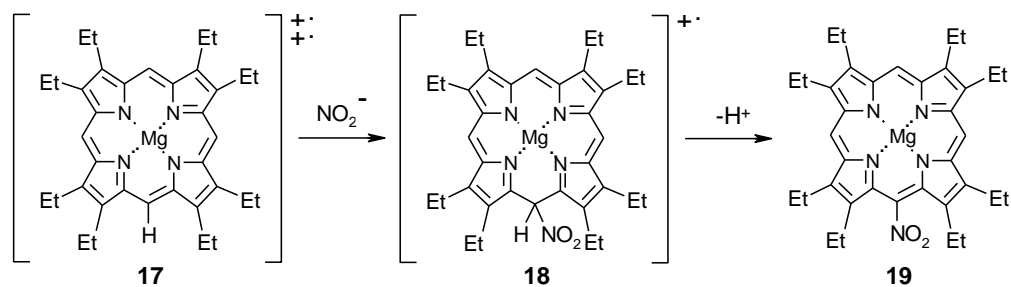
**Schemat 5**

Natomiast w metodzie elektrochemicznej roztwór porfirynianu cynkowego **3b** w chlorku metylenu zawierający niewielką ilość nadchloranu tetrabutylu-amoniowego (TBAP) poddaje się elektrolizie, w wyniku której tworzy się  $\pi$ -kationorodnik **16**. Następnie do mieszaniny dodaje się nadmiar azotynu sodu i eteru koronowego (C.E). Produkt główny, czyli 5-nitrooktaetyloporfirynian cynku(II) (**6**), tworzy się z wydajnością 25% (Schemat 5).

Elektrochemiczne utlenianie metaloporfiryn przebiega poprzez odwracalne jednoelektronowe i dwuelektronowe utlenianie z utworzeniem odpowiednio  $\pi$ -kationorodnika (**A**) i  $\pi$ -dikationorodnika (**B**).<sup>[74,75]</sup>



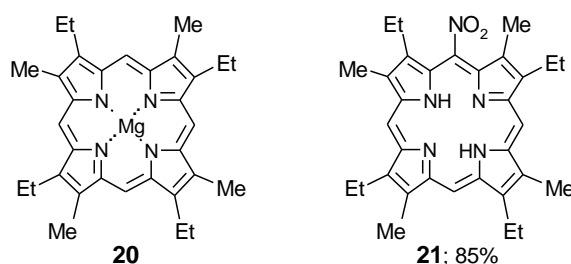
W reakcji *mezo*-nitrowania kompleksu magnezu(II) oktaetyloporfiryny (**3a**) w obecności nadmiaru utleniacza (jodu), przebiegającej poprzez nukleofilową addycję anionu azotanowego(III) do  $\pi$ -dikationorodnika metaloporfiryny **17** zachodzi sparowanie jednego z elektronów, a później utrata protonu przez wytworzoną pośrednio  $\pi$ -kationometaloizoporfirynę **18**. Produktem jest mononitropodstawiony związek **19** (Schemat 6).<sup>[74,75]</sup>



**Schemat 6**

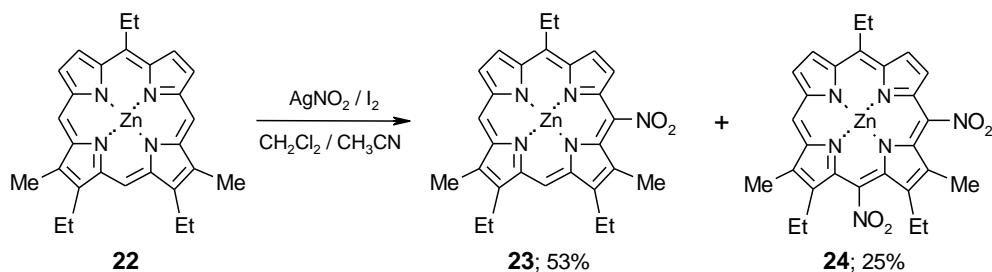
Gdy reakcji poddano (Mg)OEP (**3a**), z nadmiarem azotanu(III) srebra w mieszaninie rozpuszczalników chloroform – alkohol metylowy, uzyskano bardzo dobrą wydajność dwóch produktów: izomery 5,10- i 5,15-dinitrooktaetyloporfiryny.<sup>[80]</sup>

Także kompleks *etioporfiryny-I* magnezu(II) (**20**) z nadmiarem jodu daje  $\pi$ -kationorodniki, które są trwałe w alkoholu metylowym. Dodatek azotynu sodu do mieszaniny powoduje szybką reakcję i po łagodnym zakwaszeniu otrzymuje się zdekompleksowaną *mononitroetioporfirynę-I* (**21**) z wydajnością 85% (Rysunek 6). Stosując duży nadmiar azotanu(III) srebra można otrzymać di-, tri- i tetranitro-*mezo*-pochodne.



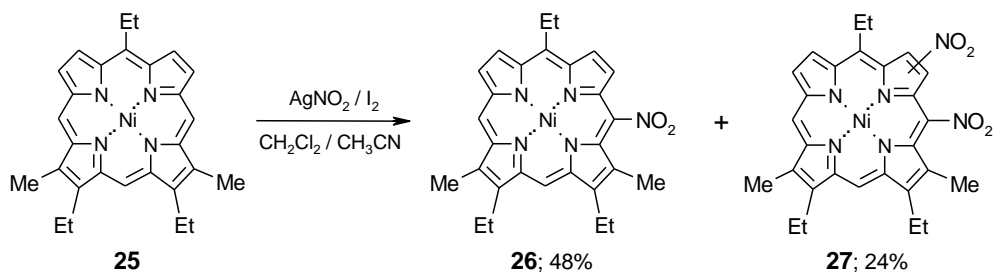
**Rysunek 6**

Obecność podstawników w pozycjach *mezo*- w mniejszym lub w większym stopniu decyduje o gęstości elektronowej w pierścieniu porfiryńowym. Różne podstawniki (np.  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ) w dwojaki sposób wpływają na rozkład elektronów, w zależności od tego, czy jest to podstawnik elektronodonorowy czy elektronoakceptorowy. Przykładem pochodnej porfiryńowej zawierającej w pozycji *mezo*- podstawnik elektronodonorowy jest 5,13,17-trietylo-12,18-dimetyloporfiryńian cynku(II) (**22**). Reakcję nitrowania tej pochodnej prowadzono z użyciem azotynu srebra(I) jako czynnika nitrującego, w mieszaninie acetonitrylu i chlorku metylenu, w temperaturze pokojowej. Otrzymano mono- (**23**) i dinitropochodną (**24**) (z grupami  $-\text{NO}_2$  w pozycjach *mezo*-;<sup>[77]</sup> Schemat 7). Całkowita wydajność reakcji jest dobra.



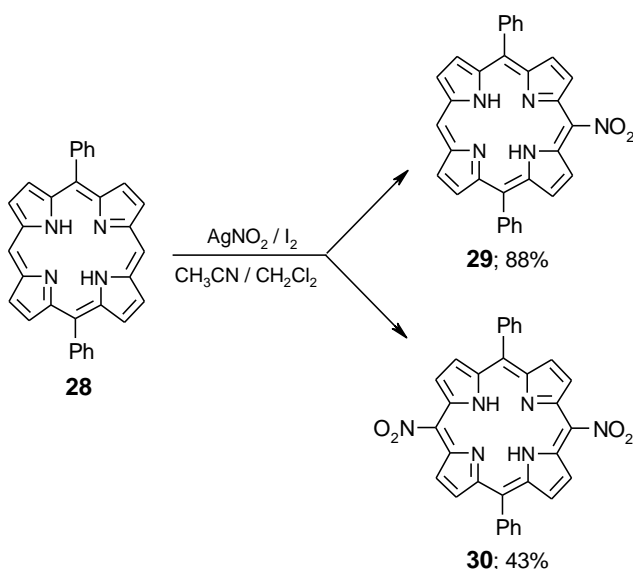
**Schemat 7**

Natomiast w reakcji kompleksu niklu tego samego związku (**25**) otrzymuje się zarówno mononitropochodną z grupą  $\text{NO}_2$  w pozycji *mezo*- (**26**; 48%), jak i dinitropochodną (**27**; 24%), w których druga grupa  $-\text{NO}_2$  zajmuje którąś z pozycji  $\beta$ -<sup>[77]</sup> (Schemat 8).



**Schemat 8**

Obecność pierścieni *mezo*-fenylowych, występujących w układach porfiryńowych w charakterze podstawników elektronodonorowych, sprawia, że podczas nitrowania z użyciem anionu  $\text{NO}_2^-$  ( $\text{AgNO}_2$ ,  $\text{I}_2$ ) tworzą się pochodne zawierające grupy nitrowe wyłącznie w pozycjach *mezo*-.<sup>[81]</sup> Na przykład, reakcja 5,15-difenyloporfiryryny (**28**) prowadzona w powyższych warunkach ( $\text{I}_2$ , nadmiar  $\text{AgNO}_2$ , acetonitryl/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) umożliwia selektywne otrzymywanie *mezo*-nitropochodnych, zarówno mono- jak i dipodstawionych (Schemat 9).

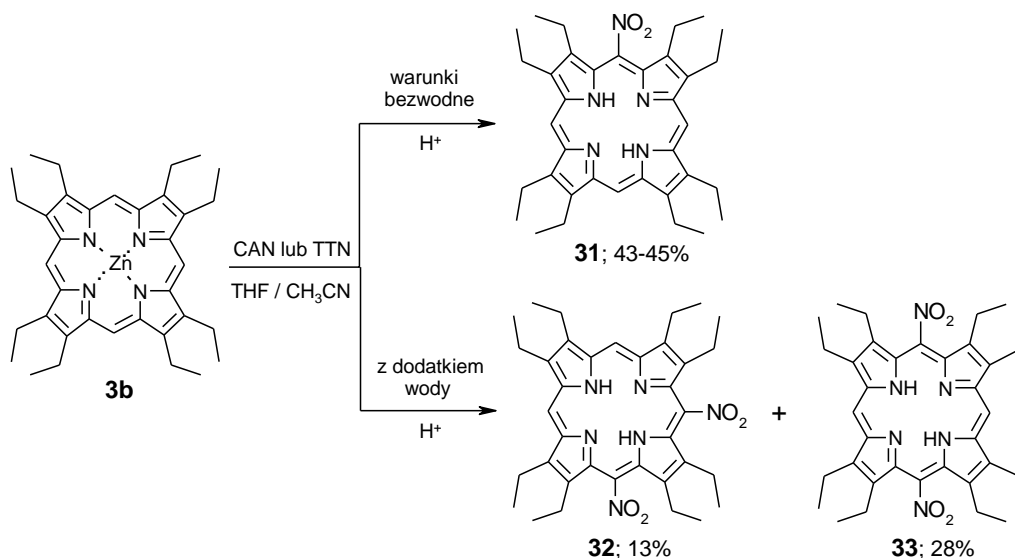


**Schemat 9**

Zastosowanie 1.5-krotnego nadmiaru azotynu srebra (temperatura pokojowa, czas reakcji 30 min) pozwala otrzymać 10-nitro-5,15-difenyloporfiryrynę (**29**) z bardzo dobrą wydajnością, 88%. Aby otrzymać, jako główny produkt, pochodną dinitropodstawioną **30**, należy zastosować ostrzejsze warunki reakcji (temperatura około 40°C, czas reakcji 60 min, 16-krotny nadmiar  $\text{AgNO}_2$ ).

*mezo*-Nitrowanie porfiryryn można również prowadzić za pomocą azotanu(V) talu(III) (TTN) lub azotanu(V) amonowo-cerowego (CAN). Reakcje z użyciem tych czynników nitrujących są przykładem nitrowań, które można w łatwy sposób kontrolować i otrzymy-

wać selektywnie pochodne mono- lub dipodstawione (Schemat 10).<sup>[82]</sup> Autorzy podają, że czynnikiem mającym wpływ na orientację jest obecność w środowisku reakcji wody (lub jej brak).



**Schemat 10**

Oktaetyloporfiryńnian cynku(II) (**3b**) w reakcji z TTN lub CAN (w mieszaninie tetrahydrofuranu z acetonitrylem) przekształca się w pochodne nieskompleksowane (Schemat 10). Reakcja prowadzona w warunkach bezwodnych daje wyłącznie związek monopodstawiony **31** (wydajność 43-45%). Niewielki dodatek wody do mieszaniny reakcyjnej skutkuje tym, że tworzą się dinitropochodne **32** i **33** (z łączną wydajnością 41%). Tę zmianę trybu reagowania podawaną przez Autorów, trudno jest racjonalnie wytłumaczyć i przypisać rolę wody w przebiegu procesu.

### 2.1.3. Podstawienie elektrofilowe

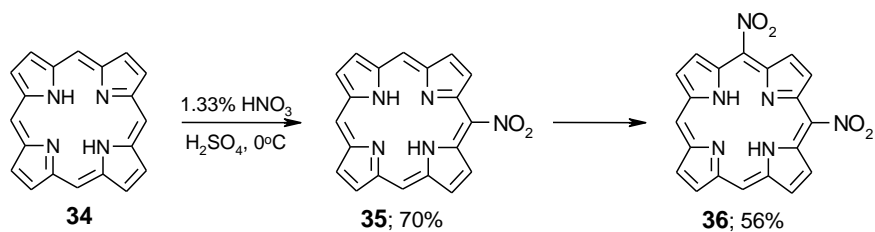
Trzeci sposób wprowadzania grupy nitrowej w pozycje *mezo*- układu porfiryнового to substytucja elektrofilowa. Najczęściej stosowanymi czynnikami nitrującymi są w tym przypadku: (a) kwas azotowy(V) w kwasie octowym albo w kwasie siarkowym, (b) azotany cynku(II) lub miedzi(II) w bezwodniku octowym, (c) tetrafluoroboran nitroniowy, (d) azotyn sodu w mieszaninie bezwodnika octowego i lodowatego kwasu octowego.

#### 2.1.3.1. Nitrowanie kwasem azotowym(V)

Niepodstawiona porfiryra (**34**) nitrowana kwasem azotowym(V) w kwasie siarkowym w temperaturze 0°C (czas reakcji 5 minut) daje *mezo*-mono-nitropochodną (**35**) z bardzo



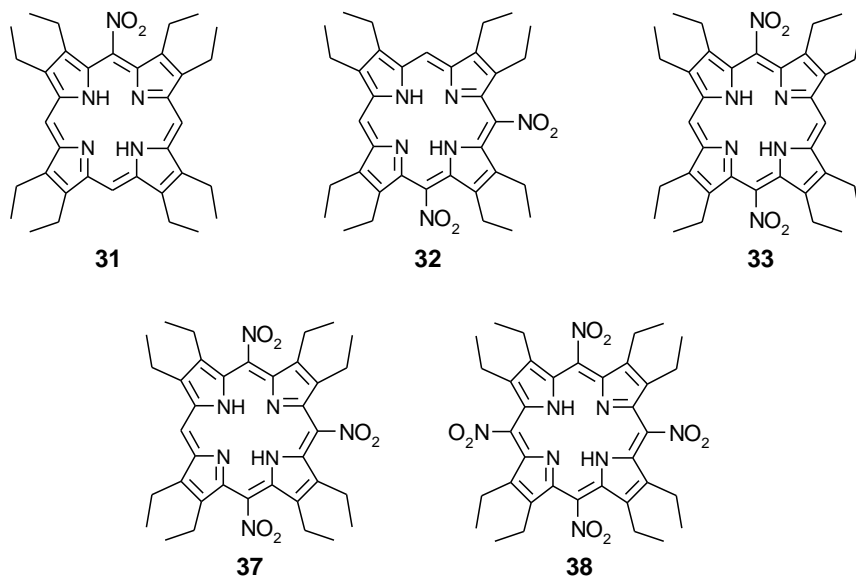
dobrą wydajnością 70% (Schemat 11).<sup>[83]</sup> Dłuższy czas reakcji pozwala otrzymać *mezo*-dinitro-pochodną (**36**; 56%).



**Schemat 11**

Oktaetyloporfiryne (OEP) poddana nitrowaniu dymiącym HNO<sub>3</sub> w lodowatym kwasie octowym daje kilka produktów.<sup>[75,84]</sup> Możliwe nitropochodne przedstawia Rysunek 7. Tworzą się one w różnych proporcjach w zależności od czasu prowadzenia reakcji.

Główny produkt – 5-nitrooktaetyloporfiryne (**31**), tworzy się po 1.5 minuty z bardzo dobrą wydajnością 92%.<sup>[84]</sup> Po czasie 12 minut pochodna zawierająca jedną grupę nitrową ciągle jest głównym produktem reakcji, jednak zaczynają się pojawiać niewielkie ilości dinitropochodnych (**32** i **33**). Po upływie 30 minut związek monopodstawiony całkowicie zanika, a produktami głównymi są dinitro-związki. Dalsze wydłużenie czasu reakcji, do blisko trzech godzin sprawia, że dodatkowo zaczyna tworzyć się (<1%) związek trinitro-podstawiony (**37**). Próby podwyższenia wydajności tego produktu poprzez wydłużanie czasu reakcji były nieskuteczne.



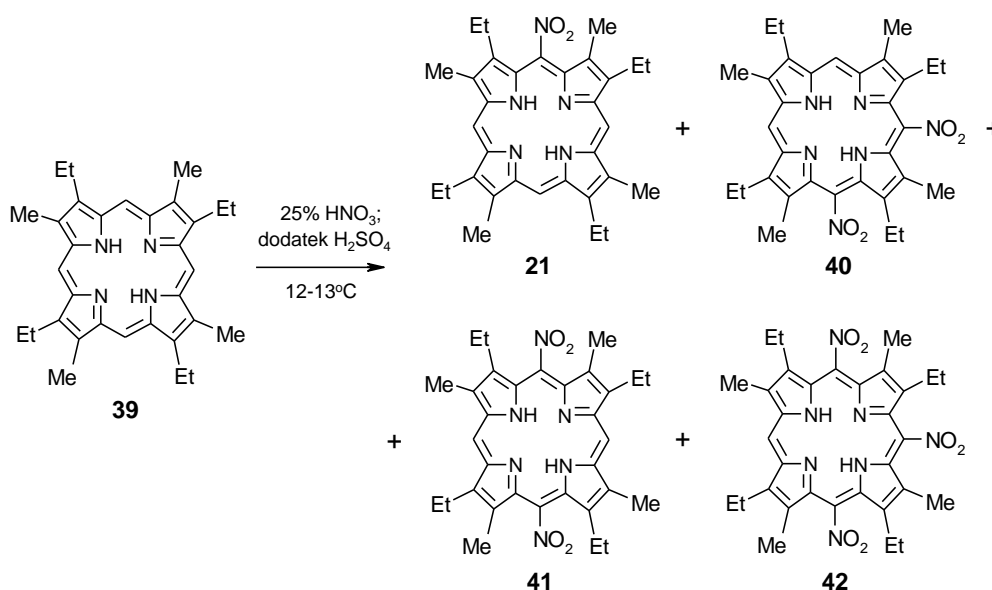
**Rysunek 7**

Zastosowanie mieszaniny stężonych kwasów, azotowego(V) i siarkowego(VI), pozwala od razu na otrzymanie pochodnych podstawionych kilkoma grupami nitrowymi

(na przykład dinitropochodne OEP tworzą się już po 0.5 minuty z wydajnością bliską 40%).<sup>[84]</sup>

Użycie mieszaniny  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  jest również dobrym sposobem na uzyskanie 5,10,15-trinitrooktaetyloporfiryny (**37**), która w poprzedniej reakcji powstawała w ilościach śladowych. W przypadku tej reakcji jest produktem głównym (temperatura pokojowa, czas – 1 minuta, wydajność – 22%). Próby otrzymania tetranitro-pochodnej oktaetyloporfiryny (**38**) za pomocą nitrowania kwasem azotowym(V) kończyły się zawsze niepowodzeniem.

W przypadku *etioporfiryny-I* (**39**) zastosowanie mieszaniny 25% kwasu azotowego(V) i 63% kwasu siarkowego(VI) (w stosunku 1:275) pozwala w łatwy sposób kontrolować reakcję nitrowania i z bardzo dobrą selektywnością otrzymywać mono-, di- lub trinitropochodne, podstawione w pozycjach *mezo*-<sup>[85]</sup> (Schemat 12). Wydajności poszczególnych produktów są zadawalające (45%-55%).



**Schemat 12**

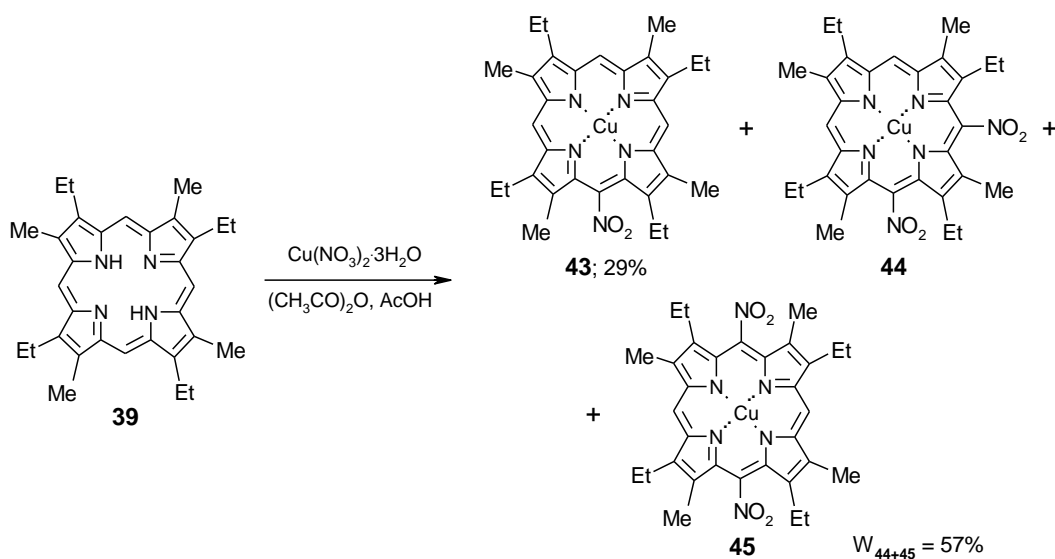
Reakcje prowadzono w temperaturze 12-13°C. Po 30 minutach można otrzymać mono-nitropochodną (**21**) z dobrą wydajnością 55%. Wydłużenie czasu do dwóch godzin sprawia, że jako główne produkty reakcji tworzą się dinitropochodne *etioporfiryny-I* (**40** i **41**) z wydajnością 45%. Po czasie 8 godzin jedynym produktem jest pochodna podstawiona w pozycjach *mezo*- trzema grupami nitrowymi (**42**).

### 2.1.3.2. Nitrowanie azotanem cynku(II) i azotanem miedzi(II)

Nitrowanie o charakterze elektrofilowym układów porfiryńowych w pozycjach *mezo*- można także przeprowadzić przy zastosowaniu prostych czynników nitrujących, jakimi są azotany.

Reakcja oktaetyloporfiryny z hydratami azotanów cynku(II) i miedzi(II), prowadzona w bezwodniku octowym w temperaturze pokojowej, pozwala na uzyskanie każdego z czterech możliwych produktów podstawienia grupą NO<sub>2</sub> w kolejnych pozycjach *mezo*-.<sup>[86]</sup> Autorzy publikacji twierdzą, że wszystkie tworzące się związki są porfiryńami skompleksowanymi cynkiem (6, 7, 8 i 4b; str. 16). Metoda ta jest bardzo dobra do otrzymywania pochodnej, zawierającej we wszystkich czterech pozycjach *mezo*- grupy nitrowe (4b). Zastosowanie 10-krotnego nadmiaru Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O i wydłużenie czasu reakcji do 3 godzin skutkuje otrzymaniem powyższego związku z wydajnością 60%.

Podobnie przebiega reakcja *etioporfiryny-I* (39) z hydratami azotanów miedzi(II). W tym przypadku również powstają *mezo*-nitrozwiązki będące kompleksami porfiryńowymi<sup>[85]</sup> (Schemat 13).

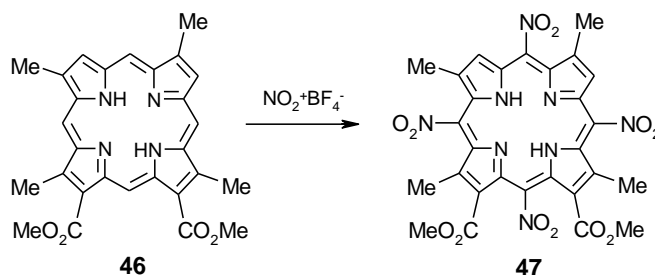


Schemat 13

W przypadku, gdy reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej, przez 2 godziny, w mieszaninie bezwodnika octowego i lodowatego kwasu octowego, z zastosowaniem 2 ekwiwalentów Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O, otrzymuje się *mezo*-mononitro-*etioporfirynian-I* miedzi(II) (43) z wydajnością 29%. Użycie 4 ekwiwalentów azotanu miedzi(II), z zachowaniem tego samego czasu reakcji, pozwala na otrzymanie mieszaniny dinitropodstawionych pochodnych (44 i 45) z sumaryczną wydajnością 57%.

### 2.1.3.3. Nitrowanie tetrafluoroboranem nitroniowym

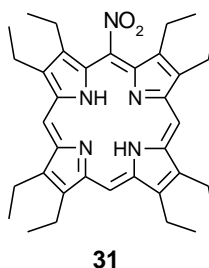
Nitrowanie porfiryn w pozycjach *mezo*- można również przeprowadzić w łagodniejszych warunkach, z użyciem tetrafluoroboranu nitroniowego ( $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$ ).<sup>[84]</sup> I tak, na przykład związek **46** reagując z  $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$ , daje podstawienie wodoru we wszystkich czterech wolnych pozycjach *mezo*- **47**<sup>[87]</sup> (Schemat 14). W ogóle nie obserwowano porfiryn  $\beta$ -podstawionych. Trzeba zaznaczyć, że wcześniej bywały problemy z otrzymaniem wyczerpująco podstawionych produktów.



Schemat 14

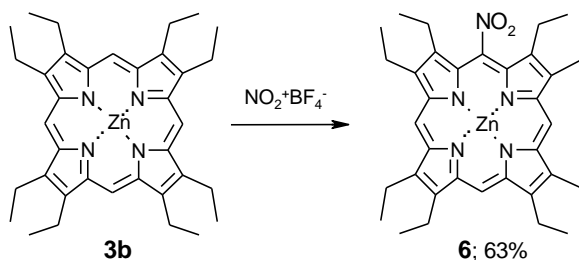
Elektrofilowe nitrowanie *etioporfiryny-I* (**39**) za pomocą  $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$  w acetonitrylu prowadzi natomiast do produktów mononitrowych (**21**) i dinitrowych (**40** i **41**; struktury tych pochodnych przedstawiono na Schemacie 12, str. 23).<sup>[82]</sup>

Nitrowanie oktaetyloporfiryny za pomocą tetrafluoroboranu nitroniowego prowadzi się z kolei w podwyższonej temperaturze (80°C), w atmosferze gazu obojętnego (azotu), w mieszaninie pirydyny z chloroformem, gdyż w samej pirydynie porfiryne jest słabo rozpuszczalna.<sup>[88]</sup> Po 6 godzinach otrzymuje się produkt mononitropodstawiony (**31**; Rysunek 8) z zadowalającą wydajnością 31%. Stwierdzono przy tym częściowy rozkład reagentów i niewielki zwrot substratu (14%). Próby zwiększania wydajności poprzez podwyższenie temperatury reakcji są nieskuteczne i prowadzą do rozkładu zarówno substratu jak i produktu.



Rysunek 8

Reakcja oktaetyloporfirynianu cynku(II) (**3b**) z  $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$  (Schemat 15) w przeciwieństwie do reakcji z układem nieskompleksowanym zachodzi bardzo szybko i w znacznie łagodniejszych warunkach.<sup>[88]</sup>



**Schemat 15**

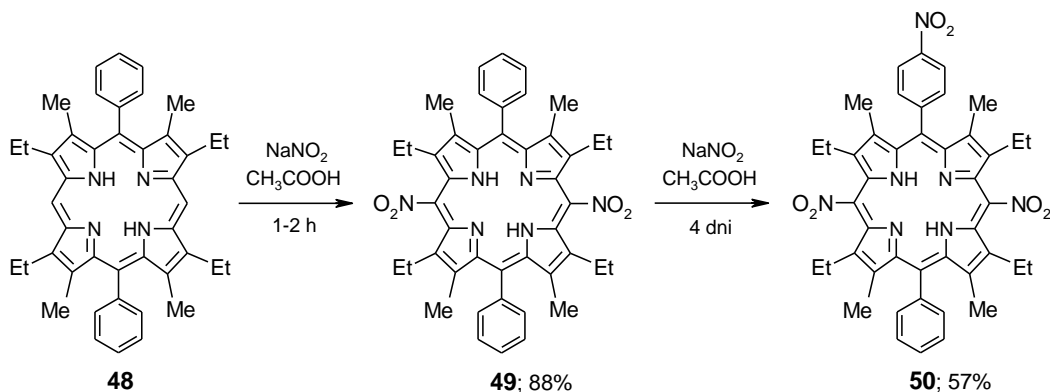
Kompleks (**3b**) bardzo dobrze rozpuszcza się w pirydynie, dlatego dodatek chloroformu w tym przypadku nie jest potrzebny. Reagenty miesza się w temperaturze 20°C (w atmosferze azotu) i już po kilku minutach można otrzymać wyłącznie mononitropodstawiony produkt **6** (63%).

#### 2.1.3.4. Nitrowanie azotynem sodu

Reakcje z azotynami przebiegające w środowisku kwaśnym pozwalają otrzymać produkty *mezo*-nitropodstawione, zarówno w przypadku porfiryn w postaci wolnych zasad, jak i ich kompleksów.<sup>[78,79]</sup>

Elektrofilowe nitrowanie azotynem sodu (15-krotny nadmiar) prowadzi się w obniżonej temperaturze, w mieszaninie stężonego kwasu siarkowego(VI), kwasu octowego oraz wody w stosunku 5:3:5. Dla oktaetyloporfiryny, produkt reakcji – 5-nitro-oktaetylo-porfiryna (**31**) tworzy się z wydajnością 69% (Rysunek 8).

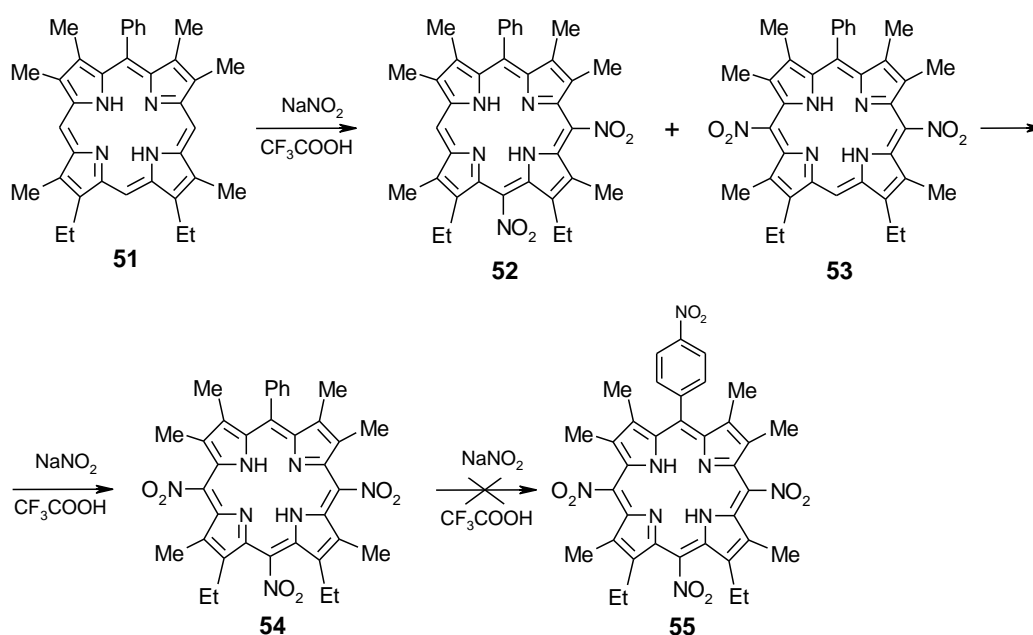
Badania dotyczące nitrowania porfiryn w pozycjach *mezo*- na drodze substytucji elektrofilowej z zastosowaniem azotynu sodu prowadzili także Syrbu i Kolodina.<sup>[89]</sup> Gdy nitrowaniu azotynem sodu (w kwasie octowym) poddano 2,8,12,18-tetraetylo-3,7,13,17-tetrametylo-5,15-difenyloporfiryne (**48**), otrzymano dinitropochodną **49** (88%; czas reakcji 1-2h) lub trinitropochodną **50** (57%; czas reakcji 4 dni; Schemat 16).<sup>[89]</sup> Warto odnotować, że w pierwszej kolejności grupy nitrowe zajmują wolne pozycje *mezo*-, a nitrowanie pierścienia fenyłowego ma miejsce tylko wtedy, gdy wszystkie pozycje *mezo*- są już zajęte.



**Schemat 16**

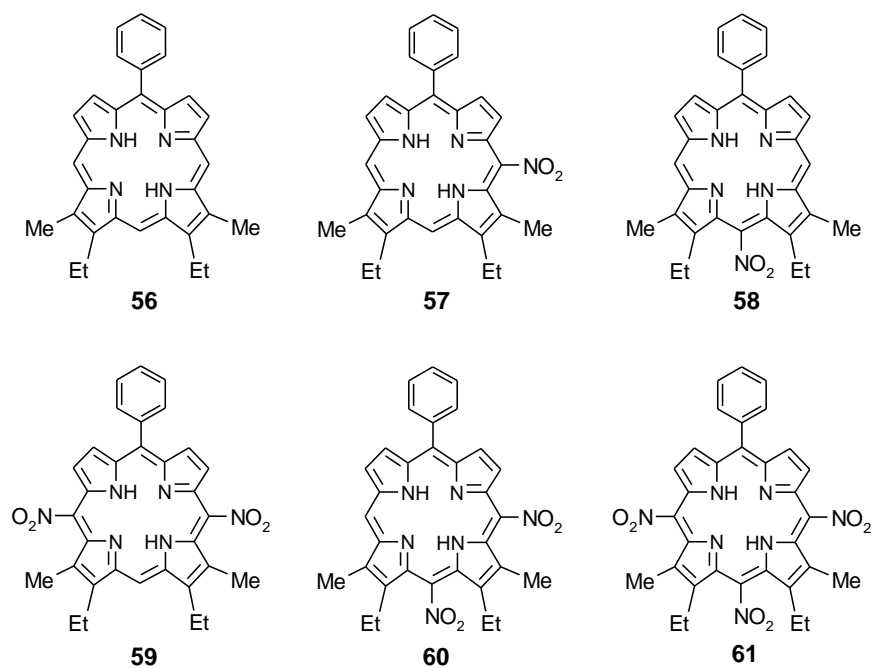
Eksperymenty z nitrowaniem porfiryny **48** pokazały, że niezależnie od czynnika nitrującego (kwas azotowy(V) w kwasie octowym, azotan(V) acetylu w kwasie octowym, kwas azotowy(V) w chlorku metylenu oraz azotan(III) sodu w kwasie trifluoroctowym), zawsze tworzyła się *mezo*-dinitroporfiryna **49** z bardzo dobrą wydajnością sięgającą 88%.

Nitrowanie w pozycjach *mezo*- łatwo zachodzi także w 13,17-dietylo-2,3,7,8,12,18-heksametylo-5-fenylporfirynie (**51**).<sup>[89]</sup> W reakcji z NaNO<sub>2</sub> (w kwasie trifluoroctowym) porfiryna ta przekształca się w pochodne dinitrowe **52** i **53**, (wydajność mieszaniny 57%), a przy wydłużonym czasie reakcji – w pochodną trinitrową **54** (66%; Schemat 17). Nie uzyskano w tym przypadku (nawet przy kilkudniowym czasie prowadzenia procesu) produktu podstawienia w grupie fenylowej **55**, jak to miało miejsce w przypadku związku **48**.



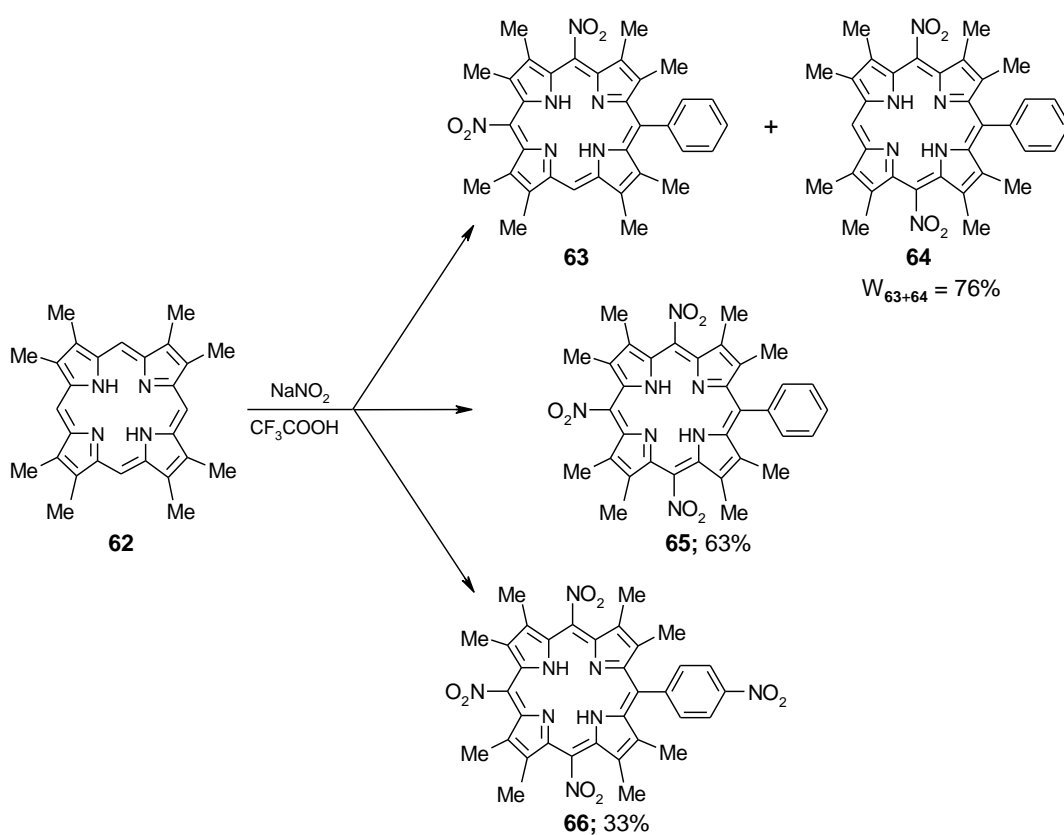
**Schemat 17**

Grupa Syrbu badała również przebieg reakcji nitrowania *mezo*-fenylporfiryn zawierających jednocześnie niepodstawione pozycje *mezo*- i  $\beta$ - w głównym pierścieniu oraz „wolne” pozycje w pierścieniach fenylowych.<sup>[90]</sup> Gdy nitrowaniu poddano 13,17-dietylo-5-fenyl-12,18-dimetylo-porfirynę (**56**) otrzymano kolejno *mezo*-mononitro- (**57**, **58**), *mezo*-dinitro- (**59**, **60**) lub *mezo*-trinitroporfiryny (**61**) (Rysunek 9). Brak było produktów  $\beta$ -nitrowania, a produkty substytucji elektrofilowej w pierścieniu fenylowym zostały wykryte w mieszaninie reakcyjnej w śladowych ilościach.<sup>[91]</sup>



**Rysunek 9**

Poboczne wyniki otrzymano w reakcjach nitrowania 2,3,7,8,12,13,17,18-oktametylo-5-fenylporfiny (**62**) azotanem(III) sodu w kwasie trifluorooctowym. Otrzymywano mieszaninę dinitropochodnych (**63**, **64**) lub trinitropochodną (2,3,7,8,12,13,17,18-oktametylo-10,15,20-trinitro-5-fenylporfinę (**65**) oraz 2,3,7,8,12,13,17,18-oktametylo-10,15,20-trinitro-5-(4-nitrofenyl)porfinę (**66**; Schemat 18).<sup>[92]</sup>



**Schemat 18**

## 2.2. Nitrowanie pochodnych porfiryny w pozycjach $\beta$ -

$\beta$ -Nitroporfiryny odgrywają zdecydowanie większą rolę w syntezie złożonych połączeń o znacznym stopniu skomplikowania struktury niż pochodne *mezo*-nitropodstawione. Grupa NO<sub>2</sub> wprowadzona do układu sprawia, że cząsteczka traci symetrię i zmienia się jej chemiczna reaktywność. Podstawnik NO<sub>2</sub> jest silnie elektronoakceptorowy i połączony z wiązaniem podwójnym aktywuje pierścień – na przykład na atak czynników nukleofilowych.  $\beta$ -Nitroporfiryny są wykorzystywane w wielu reakcjach, m. in. addycji i substytucji nukleofilowej,<sup>[93-95]</sup> czy reakcjach cykloaddycji.<sup>[96-101]</sup>

Nitrowanie porfiryn w pozycjach  $\beta$ - pierścienia pirolowego, podobnie jak *mezo*-nitrowanie, można przeprowadzić na trzy sposoby: (a) w reakcjach rodnikowych z tetra-tlenkiem diazotu, (b) poprzez  $\pi$ -kationorodniki oraz (c) w reakcjach substytucji elektrofilowej.

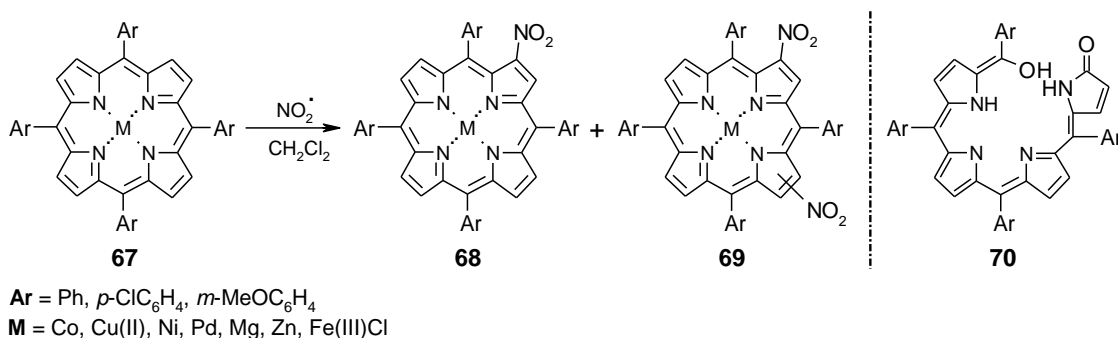
### 2.2.1. Reakcje rodnikowe

Proces nitrowania metaloporfiryn w warunkach rodnikowych zachodzi w chlorku metylenu, przy użyciu tetratlenku diazotu (N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) jako czynnika nitrującego, w temperaturze pokojowej, i prowadzi do produktów mono-podstawienia wodoru grupą nitrową w pozycji  $\beta$ - pierścienia pirolowego.<sup>[82,102-104]</sup>

Reakcja ta jest kłopotliwa w realizacji w warunkach laboratoryjnych. Największy problem (zwłaszcza dla reakcji w małej skali) stanowi stechiometria, gdyż trudno jest kontrolować dozowanie odpowiedniej ilości gazowego N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. W związku z tym, zamiast produktów mononitrowania często obserwuje się skomplikowaną mieszaninę mono-, di- oraz trinitropochodnych.

Duży wpływ na regiochemię nitrowania kompleksów porfiryńowych ma jon centralny. Zwiększając elektroujemność jonu centralnego [kobalt(II), miedź(II), nikiel(II), pallad(II)] (Tabela 1), można wprowadzić grupę nitrową w pozycję  $\beta$ - z bardzo dobrą selektywnością i wydajnością (80-100%). Otrzymuje się w tym procesie mono-2-nitro-metaloporfirynę (**68**; Schemat 19). Niekiedy otrzymuje się dodatkowo niewielkie ilości dinitroporfiryn (**69**; <5%) podstawionych drugą grupą NO<sub>2</sub> również w pozycjach  $\beta$ -.





**Schemat 19**

**Tabela 1.** Wpływ jonu centralnego na przebieg nitrowania pochodnych metalo-5,10,15,20-tetrafenyloporfiryny (N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, temp. pokojowa).

Metal centralny	Elektroujemność metalu centralnego (wg Paulinga)	Wydajność mono-nitrowania w pozycjach β- [%]
Mg(II)	1.31	24
Zn(II)	1.65	26
Fe(III)Cl	1.83	53
Co(II)	1.88	80
Cu(II)	1.90	100
Ni(II)	1.91	100
Pd(II)	2.20	100

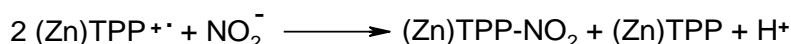
Kompleksy magnezu(II), cynku(II) i chlorożelaza(III) dają głównie produkty otwarcia pierścienia jako wynik reakcji w pozycji *mezo*-. W przypadku połączeń Mg(II) i Zn(II) wyodrębniono z mieszaniny poreakcyjnej bilinon **70**<sup>[82,105]</sup> (Schemat 19) i inne złożone produkty uboczne.

W cytowanych pracach Autorzy zademonstrowali uniwersalność zastosowania metali chelatujących w kontrolowaniu rodnikowego nitrowania w/w porfiryn. Reakcje przeprowadzono dla: 5,10,15,20-tetrakis(4-chlorofenylo)porfiryny, 5,10,15,20-tetrakis(3-metoksyfenylo)porfiryny oraz 5,10,15,20-tetrafenyloporfiry. W każdym z przypadków nitrowanie zachodziło w położeniu β-.

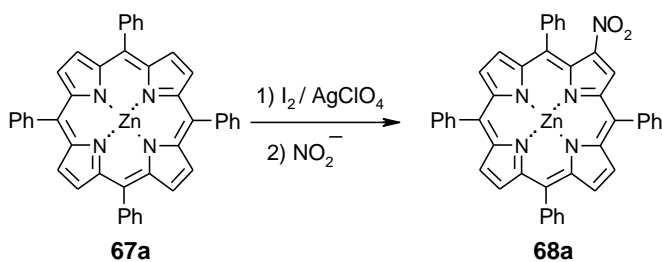
O reakcjach rodnikowych prowadzonych z N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> dla kompleksów porfiryn z metalami o wyższej elektroujemności, takimi jak np. nikiel(II) i miedź(II), mających wolne pozycje *mezo*- i β-, wspominałam już w Rozdziale 2.1.1. na str. 15. W przypadku 2,3,7,8-tetraetyloporfirynianu niklu(II) (**9**) nitrowanie za pomocą N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> prowadziło zarówno do mononitropochodnych podstawionych w pozycji *mezo*-, jak i związków znitrowanych w pozycji β-.<sup>[77]</sup>

### 2.2.2. $\beta$ -Nitrowanie kompleksów TPP w warunkach nukleofilowych

Drugą metodą nitrowania porfiryn umożliwiającą selektywne otrzymanie pochodnych  $\beta$ -nitrowych są reakcje z azotanami(V):  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ ,<sup>[106]</sup>  $\text{Tl}(\text{NO}_3)_3$ ,<sup>[82]</sup>  $\text{Ce}(\text{NO}_3)_4$ ,<sup>[82]</sup> oraz azotanami(III):  $\text{NaNO}_2$ <sup>[105]</sup> i  $\text{AgNO}_2$  w obecności jodu.<sup>[107]</sup> Najlepsze wydajności  $\beta$ -nitropochodnych porfiryn otrzymuje się, stosując układy nitrujące:  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2/\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$  oraz  $\text{AgNO}_2/\text{I}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Reprezentatywną reakcją obrazującą otrzymywanie pochodnej porfiry, poprzez nukleofilowe wprowadzenie grupy nitrowej w pozycję  $\beta$ -, jest proces przedstawiony poniższym równaniem.

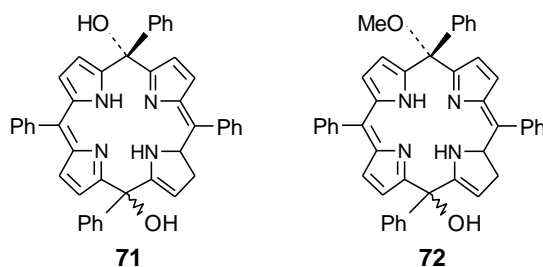


Kompleks Zn(II) *mezo*-tetrafenyloporfiry (67a) utleniony do  $\pi$ -kationorodnika za pomocą układu utleniającego: jod / chloran(VII) srebra [albo dibenzodioksyna / dichromian(VI) sodu / kwas chlorowy(VII)], reaguje z nukleofilami, dając  $\beta$ -nitropodstawioną *mezo*-tetrafenyloporfiry (68a)<sup>[105]</sup> (Schemat 20).



Schemat 20

Reakcja  $\pi$ -kationorodnika  $(\text{Zn})\text{TPP}^{+\cdot}$  z anionem azotanowym(III) prowadzi do dwóch produktów:  $\beta$ - $\text{NO}_2$ - $(\text{Zn})\text{TPP}$  (68a) i bilionu 70.<sup>[105]</sup> Reakcje  $(\text{Zn})\text{TPP}$  (67a) z azotanem(V) talu(III) albo azotanem(V) amonowo-cerowym w acetonitrylu, pozwalają otrzymać  $\beta$ -nitro-*mezo*-tetrafenyloporfiry (68a) z wydajnościami 5%-28%. Prawdopodobnie w tych reakcjach, dzięki obecności kationów talu lub ceru, anion azotanowy(V) redukuje się do anionu azotanowego(III) i następuje reakcja z  $\pi$ -kationorodnikiem metaloporfiry. Produktami ubocznymi reakcji (po zdekompleksowaniu kwasem) są następujące związki: 5,15-dihydroksy-5,10,15,20-tetrafenyloporfiry (71), 5-hydroksy-15-metoksy-5,10,15,20-tetrafenyloporfiry (72) i bilion (70)<sup>[82]</sup> (Rysunek 10).



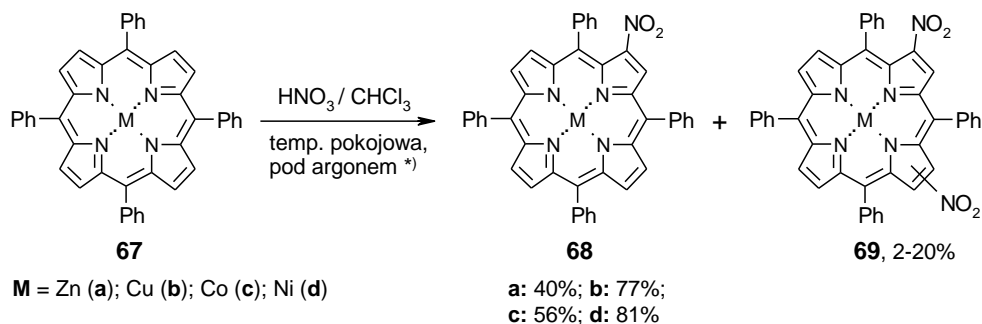
**Rysunek 10**

Nitrowanie porfirynianu **67a** w układzie jod / azotan(III) srebra w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{CH}_3\text{CN}$  również prowadzi do 2-nitro-*mezo*-tetrafenylporfiryny (**68a**; 53%)<sup>[107]</sup> i przebiega, podobnie jak poprzednio, poprzez atak nukleofilowy  $\text{NO}_2^-$  na kationorodnik (Zn)TPP<sup>+</sup>.

### 2.2.3. $\beta$ -Nitrowanie kompleksów TPP w warunkach elektrofilowych

Trzecim sposobem wprowadzania grup  $\text{NO}_2$  w pozycje  $\beta$ - pierścienia jest elektrofilowe nitrowanie kompleksów porfiryny. Reakcja ta jest znacznie prostsza do przeprowadzenia w warunkach laboratoryjnych. Do nitrowania używa się rozcieńczonego kwasu azotowego(V), a jako rozpuszczalnik najczęściej stosuje się chloroform. Taki sposób prowadzenia procesu pozwala w prosty i selektywny sposób otrzymać  $\beta$ -nitropochodne.

Na Schemacie 21 przedstawiona jest reakcja elektrofilowego  $\beta$ -nitrowania różnych kompleksów 5,10,15,20-tetrafenylporfiryny (**67**). Optymalizując warunki prowadzenia procesu (poprzez zmianę stężenia kwasu, od 5% do 50%, i temperatury, 0-20°C) uzyskano zadowalające wydajności produktów **68** (56-81%).<sup>[108,109]</sup>

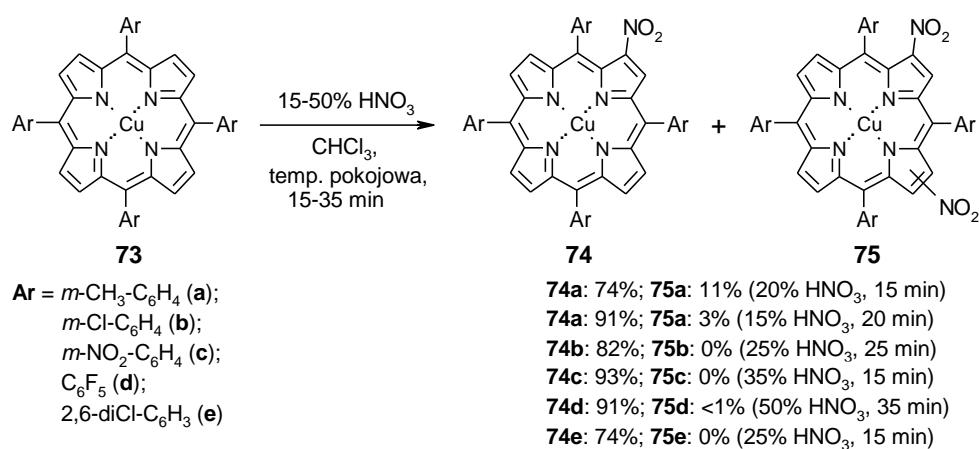


\*) dla **67a**: 25% lub 50%  $\text{HNO}_3$ , 15 min. - 2h; dla **67b** i **67d**: 25%  $\text{HNO}_3$ , 30 min.; dla **67c**: 5%  $\text{HNO}_3$ , 0-5°C, 5-10 min.

**Schemat 21**

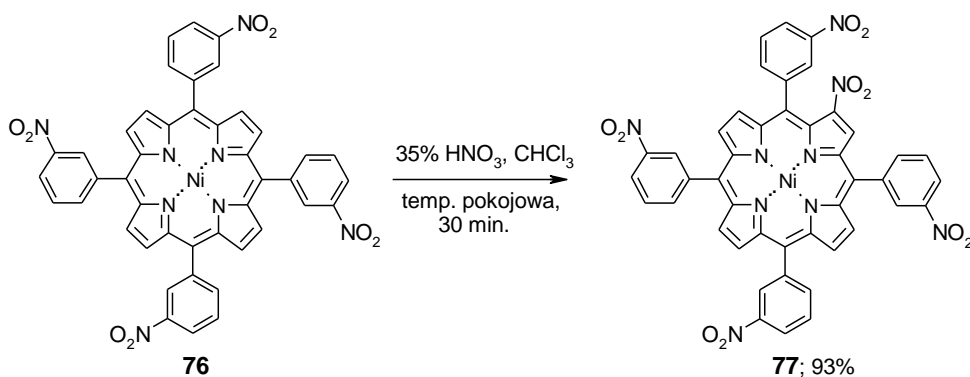
Najwyższą wydajność uzyskano dla 2-nitro-5,10,15,20-tetrafenylporfirynianu nikielu(II) (**67d**; 81%). Najślabszy wynik odnotowano zaś dla kompleksu cynku **67a** (40%). Chociaż celem tych prac było otrzymanie  $\beta$ -mononitropochodnych, to wydzielano także niewielkie ilości  $\beta,\beta$ -dinitropochodnych **69** (2-20%).<sup>[108,109]</sup>

Z równie dobrym skutkiem przeprowadzono elektrofilowe  $\beta$ -mononitrowanie kompleksów porfiryńowych, które zawierały dodatkowo w pierścieniach fenyłowych podstawniki, zarówno elektronoakceptorowe, jak i elektronodonorowe (Schemat 22).<sup>[110]</sup> W reakcjach nitrowania porfiryńianów miedzi(II) **73a-e** jako czynnik nitrujący zastosowano kwas azotowy(V) w chloroformie. W każdym przypadku, podczas optymalizacji warunków prowadzenia procesu, określono wpływ takich czynników jak: stężenie HNO<sub>3</sub> (stosowano wodny roztwór kwasu – od 15% do 50%) i czas reakcji (zawierał się w przedziale od 15 do 35 min). Mono- $\beta$ -nitroporfiryńiany miedzi(II) **74a-e** udało się otrzymać z bardzo dobrymi wydajnościami (74-93%; Schemat 22). W przypadku porfiryńianów **73a** i **73d** otrzymano również niewielkie ilości  $\beta,\beta$ -dinitropochodnych **75a** i **75d** (1–11%).



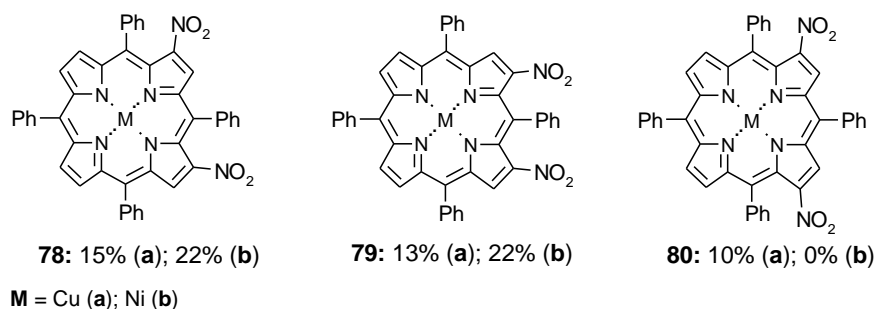
**Schemat 22**

Opisana metoda nitrowania i warunki reakcji dały podobny wynik także dla porfiryny z innym metalem. W reakcji *mezo*-tetrakis(3-nitrofenylo)porfiryńianu niklu(II) (**76**) z 35% kwasem azotowym(V) otrzymano selektywnie 2-nitro-*mezo*-tetrakis(3-nitrofenylo)porfiryńian **77** (wydajność 93%; Schemat 23). W tym przypadku konieczne było wydłużenie czasu reakcji (do 30 min). Wydajność tworzącej się w śladowych ilościach mieszaniny dinitroizomerów nigdy nie przekroczyła 1%.<sup>[110]</sup>



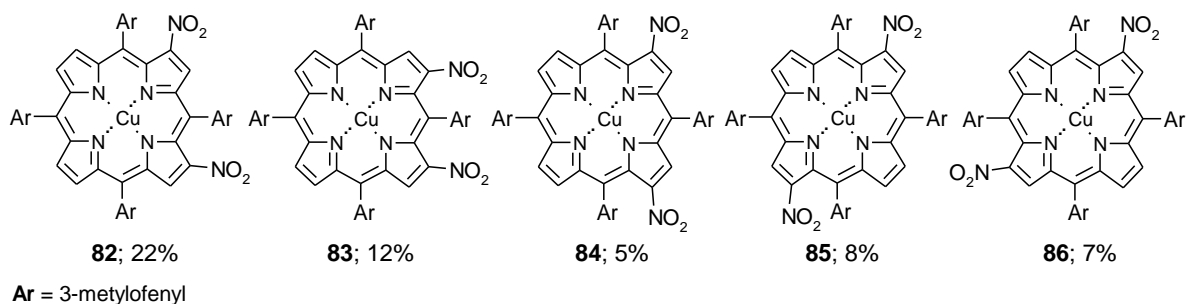
**Schemat 23**

Odpowiednio dobierając ilość i stężenie rozcieńczonego HNO<sub>3</sub> oraz czas reakcji, można otrzymać z dobrymi wydajnościami konkretne dinitroporfiryny. I tak, gdy na porfiryń miedzi(II) **67b** podziała się 25% HNO<sub>3</sub> tworzą się trzy  $\beta,\beta$ -dinitropochodne: 2,7-dinitro-5,10,15,20-tetrafenyloporfiryń miedzi(II) (**78a**; 15%), 3,7-dinitro-5,10,15,20-tetrafenyloporfiryń miedzi(II) (**79a**; 13%), 2,8-dinitro-5,10,15,20-tetrafenyloporfiryń miedzi(II) (**80a**; 10%) (Rysunek 11).<sup>[111]</sup> Kompleks niklu dawał dwa izomery, tworzące się z zauważalnie wyższymi wydajnościami (22%).



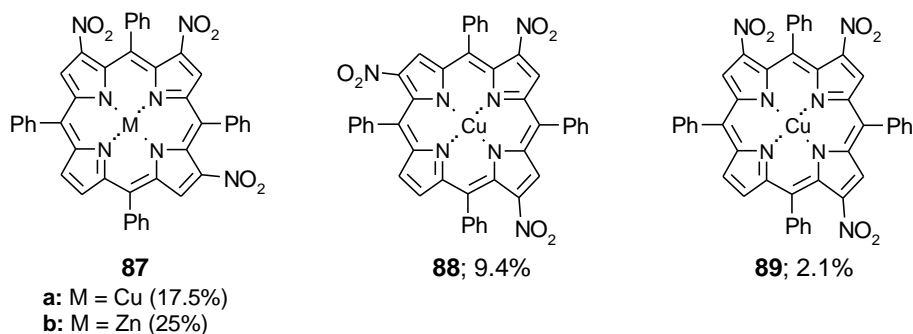
**Rysunek 11**

W podobnych warunkach elektrofilowego nitrowania można również otrzymać szereg pochodnych  $\beta,\beta$ -dinitro-podstawionych dla 5,10,15,20-tetrakis(3-metylofenylo)porfiryń miedzi(II) (**81**). Działając na tę porfiryń 33% HNO<sub>3</sub>, w chloroformie, otrzymano i w pełni scharakteryzowano pięć izomerów dinitro: 2,7- (**82**; 22%), 3,7- (**83**; 12%), 2,8- (**84**; 5%), 2,12- (**85**; 8%) i 2,13- (**86**; 7%)<sup>[111]</sup> (Rysunek 12).



**Rysunek 12**

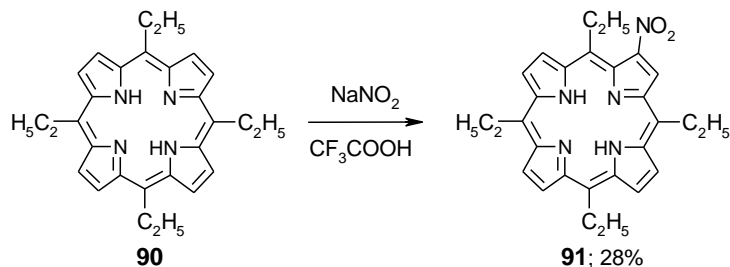
Przeprowadzono także wiele prób elektrofilowego nitrowania *mezo*-tetrafenyloporfiryń miedzi(II) (**67b**), w chloroformie za pomocą dymiącego żółtego kwasu azotowego(V), ukierunkowanych na otrzymanie bardziej podstawionych układów. Po dobraniu odpowiednich warunków reakcji (czas procesu 2 min, temperatura pokojowa) i wnikliwej analizie spektroskopowej ustalono, że można otrzymać i wyizolować w czystej postaci trzy izomery  $\beta,\beta,\beta$ -trinitro-tetrafenyloporfiryń miedzi(II): 3,7,12-trinitro- (**87a**; 17.5%), 2,7,13-trinitro- (**88**; 9.4%) i 3,7,13-trinitro- (**89**; 2.1%)<sup>[112,113]</sup> (Rysunek 13).



**Rysunek 13**

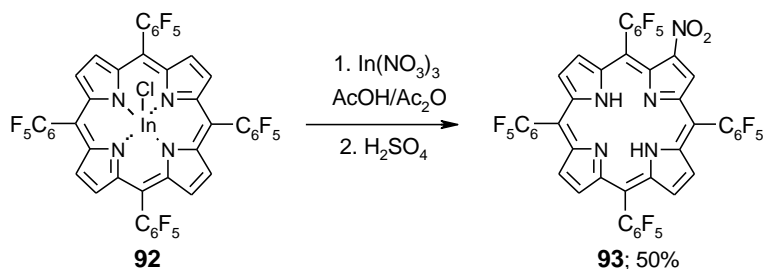
Z kolei, gdy 5,10,15,20-tetrafenyloporfiryń cynku(II) poddano działaniu mieszaniny nitrującej, stosując procedurę taką jak w przypadku nitrowania kompleksu miedzi(II) (dymiący żółty  $\text{HNO}_3$ , czas reakcji – 2 minuty, temperatura pokojowa), otrzymano i w pełni scharakteryzowano izomer 3,7,12-trinitro-5,10,15,20-tetrafenyloporfiryń cynku(II) (**87b**; 25%).<sup>[112,113]</sup>

$\beta$ -Nitrowanie porfiryń w warunkach elektrofilowych można również przeprowadzić stosując azotany(III) lub azotany(V). W reakcji *mezo*-tetraetyloporfiryń (**90**) z azotynem(III) sodu w kwasie trifluorooctowym otrzymuje się 2-nitro-5,10,15,20-tetraetyloporfiryń (**91**; 28%; Schemat 24).<sup>[89]</sup>



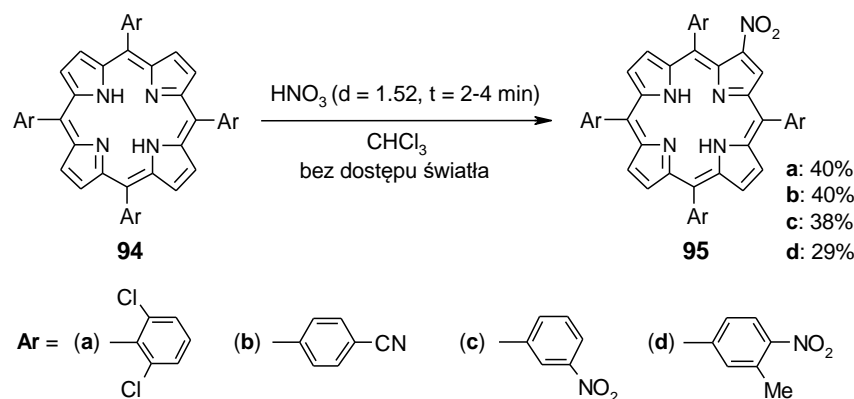
**Schemat 24**

Niedawno otrzymano z dobrą wydajnością (50%) 2-nitro-5,10,15,20-tetrakis(pentafluoro)fenyloporfiryń (**93**), nitrując odpowiedni substrat za pomocą azotanu indu  $\text{In}(\text{NO}_2)_3$ , w mieszaninie bezwodnika octowego i kwasu octowego<sup>[114]</sup> (Schemat 25). Produkt tej reakcji wykorzystano w badaniach enzymatycznych.



**Schemat 25**

Ostatnio ukazała się praca,<sup>[115]</sup> w której zademonstrowano, że w reakcjach elektrofilowych można skutecznie nitrować w pozycjach  $\beta$ - także porfiryny nieskompleksowane. Po wprowadzeniu do pierścieni *mezo*-fenyłowych porfiryn odpowiednich podstawników elektronoakceptorowych (na przykład  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{Cl}$ ) nitruje się wyjściowe porfiryny stężonym dymiącym kwasem azotowym(V), otrzymując produkty podstawienia w pozycji  $\beta$ - **95a-d** (Schemat 26).



**Schemat 26**

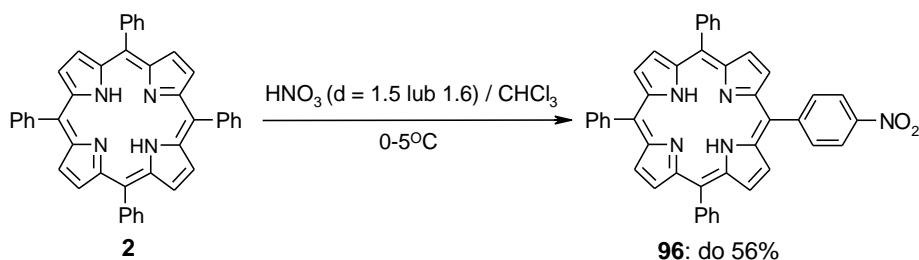
Struktury wszystkich produktów zostały jednoznacznie potwierdzone za pomocą metod spektroskopowych ( $^1\text{H}$  NMR, MS oraz UV-Vis). Jest to jeden z pierwszych opisanych w literaturze przypadków (możliwe, że pierwszy<sup>2)</sup>) elektrofilowego  $\beta$ -nitrowania porfiryn nieskompleksowanych. W ten sposób dowiedziono, że można pokonać barierę przejścia reakcji od nitrowania w pierścieniach *mezo*-aryłowych do nitrowania w pozycjach  $\beta$  bez potrzeby kompleksowania układu. A jedynym czynnikiem decydującym o orientacji jest efekt elektronowy. Reakcje te będą jeszcze dyskutowane w Rozdziale 3.2.

<sup>\*)</sup> nie ma pewności czy kilka opisanych wcześniej reakcji zachodziło w/g mechanizmu elektrofilowego.

### 2.3. Nitrowanie porfiryn w pozycjach *mezo*-arylowych

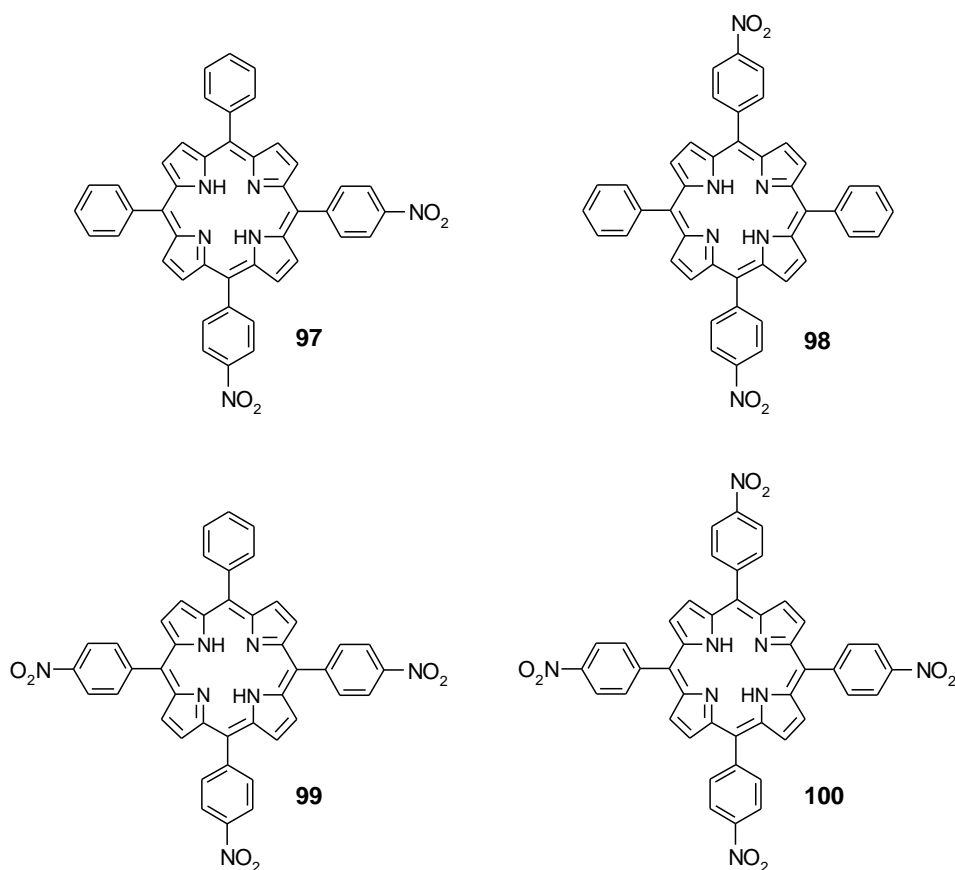
Nitrowanie może przebiegać również w pierścieniach *mezo*-arylowych jeśli pochodne porfirynowe mają w tych pozycjach w/w podstawniki.

Po raz pierwszy nitrowanie elektrofilowe zachodzące w pierścieniu *mezo*-fenylowym porfiryny zademonstrowali Kruper i wsp..<sup>[116]</sup> Działając na *m*-TPP (**2**) dymiącym czerwonym lub żółtym kwasem azotowym(V), w chloroformie lub chlorku metylenu, otrzymali 5-(4-nitrofenylo)-10,15,20-trifenyloporfiryne (**96**; Schemat 27).





W reakcjach prowadzonych w chloroformie obok produktu głównego **96**, tworzyły się również niewielkie ilości dinitropochodnych **97/98** (<5%) oraz trinitropochodna **99** (Rysunek 14). Autorzy twierdzą, iż w reakcji dinitrowania tetrafenyloporfiryny tworzą się dwa izomery: *cis*-dinitro-pochodna (**97**) i *trans*-dinitro-pochodna (**98**).<sup>[116]</sup> Pomimo kilku rechromatografii nie udało się rozdzielić tej mieszaniny na poszczególne związki. Sugero- wano powstawanie mieszaniny *cis/trans* w proporcji 2-3:1. Późniejsze badania, między innymi opisane w niniejszej pracy, zweryfikowały te wyniki. Produktem głównym reakcji jest rzeczywiście 5,10-bis(4-nitrofenylo)-15,20-difenylo-porfiryna (**97**), ale jej zawartość w mieszaninie przekracza 90%. Natomiast zawartość 5,15-bis(4-nitrofenylo)-10,20-difenylo-porfiryny (**98**) w wydzielonej mieszaninie jest mniejsza niż 10%.

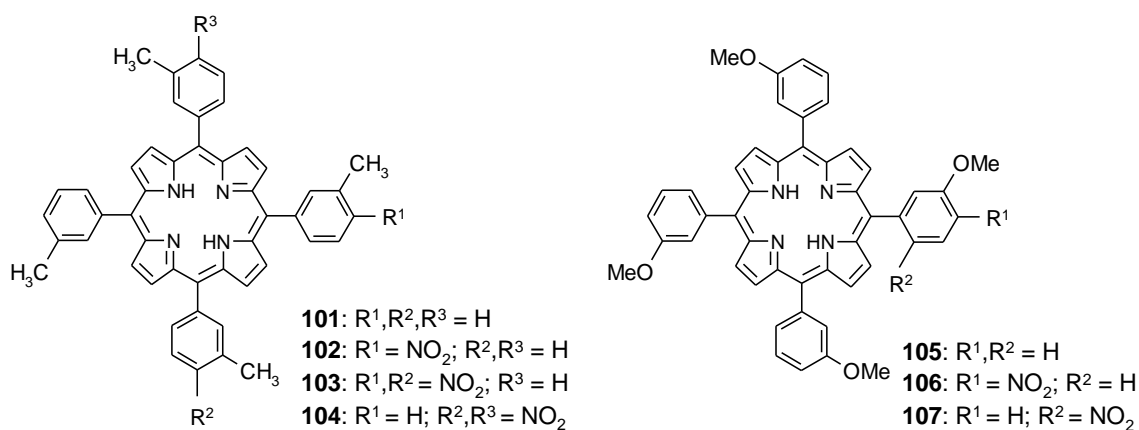


**Rysunek 14**

Zwiększając ilość czynnika nitrującego nie uzyskano tetrakis(4-nitrofenylo)porfiryny (**100**).<sup>[116,117]</sup> Obserwowano natomiast całkowitą degradację pierścienia makrocyclicznego.

Powyższa procedura może być stosowana również do syntezy innych *mezo*-tetra- arylopodstawionych porfiryn. Podstawniki w położeniu *meta*- pierścienia aromatycznego (-OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>) nie zmieniały regioselektywnej natury tego nitrowania; czasami wpływały na wydajność i proporcje. I tak, podczas nitrowania 5,10,15,20-tetrakis(3-metylofenylo-

lo)porfiryny (**101**) głównym produktem była pochodna mononitrowa **102** otrzymana z wydajnością 83% (Rysunek 15).<sup>[116]</sup> Podobnie jak poprzednio, obserwowano także tworzenie się mieszaniny dwóch izomerów dinitro- [(*cis*- (**103**) i *trans*- (**104**); wydajność całkowita 9%], których nie udało się rozdzielić. W związkach tych grupy –NO<sub>2</sub> znajdowały się w pozycji *orto*- do grupy metylowej w pierścieniu fenyłowym (tzn. w pozycji 4).



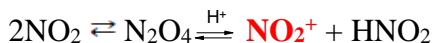
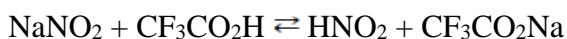
**Rysunek 15**

W przypadku 5,10,15,20-tetrakis(3-metoksyfenylo)porfiryny (**105**) Autorzy pracy postulowali tworzenie się dwóch mononitropochodnych, w których grupa nitrowa zajmuje odpowiednio pozycję *orto*- (tzn. pozycję 4) i *para*- (tzn. pozycję 2) względem grupy metoksyłowej (związki **106** i **107**; Rysunek 15).<sup>[116]</sup> Wyniki te okazały się być wątpliwe. W publikacji pojawiło się kilka bardzo istotnych błędów, dotyczących interpretacji danych NMR; i tym samym przypisanie struktury poszczególnym związkom było nieprawidłowe, tym bardziej, że interpretacja dotyczyła mieszanin, a nie pojedynczych wyizolowanych związków.

Tworzenie się produktu **107** zostało przeze mnie podważone.<sup>[59]</sup> Wnikliwa analiza widm <sup>1</sup>H NMR i obserwacja efektu Overhausera (NOE) produktów nitrowania związku **105** pozwoliła ustalić, że tworzy się mononitrowa pochodna, w której grupa NO<sub>2</sub> znajduje się w pozycji 4-, a nie – jak opisano wcześniej – w pozycji 2- pierścienia fenyłowego.<sup>[116]</sup> Badania te są częścią niniejszej rozprawy i zostały opublikowane.<sup>[59]</sup> Matthews<sup>[118]</sup> i Faustino<sup>[119]</sup> odnotowali podobny kierunek tej reakcji.

Nitrowanie w pierścieniach fenyłowych tetrafenyloporfiryny można także prowadzić – z dobrą wydajnością – w układzie NaNO<sub>2</sub> / TFA (kwas trifluorooctowy). Zmieniając ilość dodawanego azotanu(III) sodu oraz czas reakcji, daje się zoptymalizować proces i wpłynąć na regioselektywność nitrowania grup fenyłowych.<sup>[120]</sup> Otrzymano mononitroporfirynę **96** (80-90%), mieszaninę dinitropochodnych **97/98** (43%) lub trinitroporfirynę **99** (62%).

Kation nitroniowy, który pełni rolę elektrofila w tej reakcji, powstaje w następujący sposób:

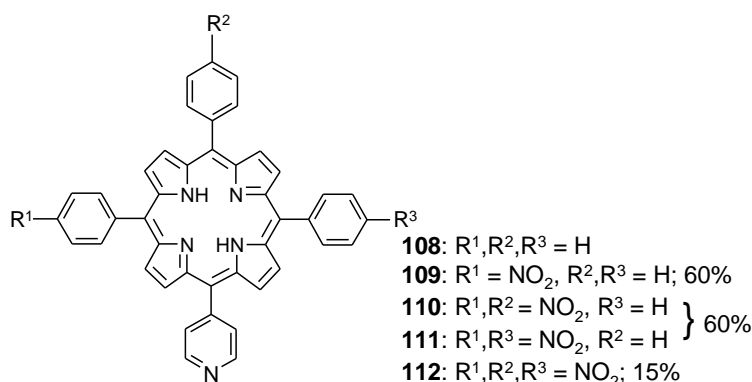


Substytucją elektrofilową w pierścieniach *mezo*-arylowych TPP zajmował się również zespół Xue,<sup>[121]</sup> któremu udało się w reakcji z czerwonym dymiącym  $\text{HNO}_3$  otrzymać trudno rozpuszczalną pochodną tetrakis(*p*-nitrofenylową) (**100**) z bardzo dobrą wydajnością, 87%. Dowiedziono, że tetrapodstawiona pochodna w rzeczywistości może być głównym produktem (we wcześniejszych pracach była odnotowywana jako produkt uboczny). Zwiększanie ilości kwasu azotowego podczas nitrowania w powyższych warunkach powoduje przekształcanie się dinitropochodnych w porfiryny tetranitropodstawione. Podobnie, jak w większości poprzednich przypadków reakcję udało się zoptymalizować: uproszczono procedurę, znacznie poprawiono wydajność i regioselektywność procesu, a także rozdział otrzymanych produktów.<sup>[121]</sup> Nitrowanie *mezo*-tetraaryloporfiryń, które prowadzi do wyczerpująco podstawionych pochodnych, ma duże znaczenie w kontekście ich dalszych przekształceń.

N.W. Smith opisał nitrowanie w *mezo*-tetrafenyloporfiryń (2) prowadzone za pomocą tertafluoroboranu nitroniowego ( $[\text{NO}_2]\text{BF}_4$ ) w chlorku metylenu lub w sulfolanie.<sup>[122]</sup> Zdaniem Autora jest to znacznie prostsza procedura od znanych wcześniej i daje możliwość uzyskania czystych *mezo*-mononitro-, *mezo*-dinitro-, lub *mezo*-trinitropochodnych, z dobrymi wydajnościami (odpowiednio: 86%, 92%, 64%).

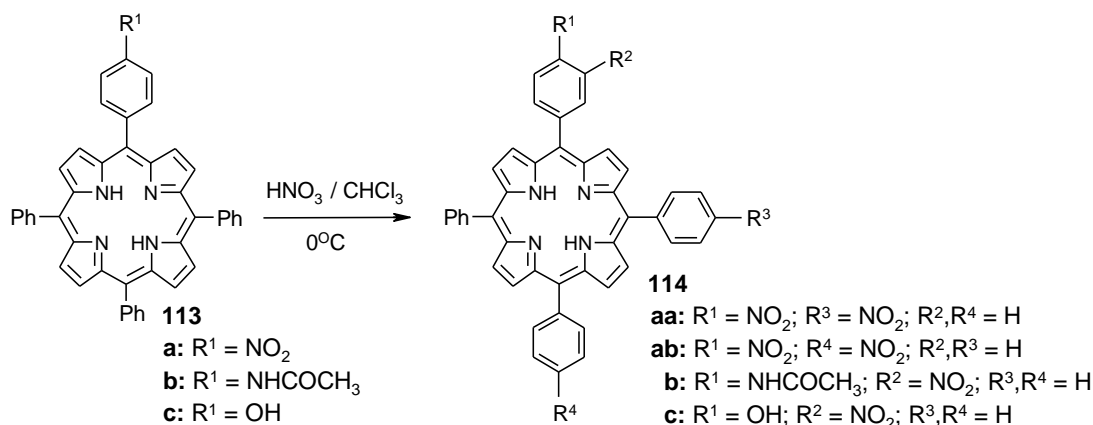
Meng z kolei przeprowadził nitrowanie *m*-TPP w układzie kwasów: stęż.  $\text{HNO}_3$  /  $\text{H}_2\text{SO}_4$  lub  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , uzyskując mononitroporfirynę **96** z wydajnością 74% lub mieszaninę dinitropochodnych **97/98** (70%), lub trinitroporfirynę **99** (30%).<sup>[123,124]</sup> Tetranitropochodna **100** tworzyła się tylko w śladowych ilościach.

Gdy nitrowaniu poddano pirydino-trifenyloporfiryne **108** w stężonym  $\text{HNO}_3$ , z dodatkiem kwasu octowego i siarkowego(VI), otrzymano produkt mononitro- **109** (60%), mieszaninę *cis*-dinitro- **110** i *trans*-dinitro **111** (sumaryczna wydajność 60%) lub trinitropochodną **112** (15%)<sup>[123,124]</sup> (Rysunek 16).



**Rysunek 16**

Znane są również przypadki elektrofilowego nitrowania kwasem azotowym(V) porfiryn mających w jednym pierścieniu fenylowym (w pozycji 4-) grupę nitrową, acetamidową lub hydroksylową.<sup>[125]</sup> Stwierdzono, że grupa *p*-nitrowa wyciągając elektrony prowadzi do produktu nitrowania w innym pierścieniu fenylowym, a grupy *p*-acetamidowa i *p*-hydroksylowa, sprzęgające się z pierścieniem, kierują podstawienie grupą  $NO_2$  w tym samym pierścieniu fenylowym (Schemat 28).



**Schemat 28**

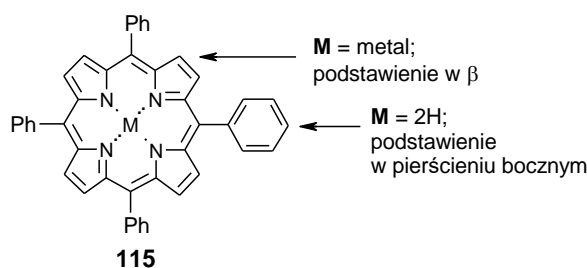
— \* \* \* —

W przedstawionym powyżej przeglądzie omówione zostały znane metody wprowadzania grup nitrowych do układu porfiryнового. Zaprezentowano wpływ różnych czynników nitrujących na przebieg reakcji i mechanizmy, które są konsekwencją tych zmian (reakcje rodnikowe, reakcje jono-rodnikowe oraz podstawienie elektrofilowe). Wybór tematyki zawartej w części literaturowej był podyktowany tym, że drogą realizowaną przeze mnie w badaniach dotyczących funkcjonalizacji układów porfiryновых były właśnie reakcje elektrofilowego nitrowania w pierścieniach *mezo*-arylowych.

### 3. KOMENTARZ DO PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PRZEDMIOT NINIEJSZEJ ROZPRAWY

Wyniki, które są przedmiotem niniejszej rozprawy, zostały opisane w pięciu publikacjach w czasopismach o cyrkulacji międzynarodowej z tzw. listy filadelfijskiej (*Synthetic Communications*, **33**, 4101–4110 (2003); *Tetrahedron*, **60**, 11951–11957 (2004); *Polish Journal of Chemistry*, **80**, 1209–1215 (2006); *Macroheterocycles*, **6**, 245–250 (2013); *Macroheterocycles*, DOI: 10.6060/mhc181217o (2019)).<sup>[56–60]</sup> Trzy prace dotyczą funkcjonalizacji porfiryn (elektrofilowego nitrowania), a dwie prace badań spektroskopowych.

Praca pierwsza, opublikowana w *Synthetic Communications*, narodziła się dość przypadkowo. W zespole były potrzebne do badań proste nitropochodne porfirynewe. Prowadzone przeze mnie reakcje elektrofilowej substytucji aromatycznej za pomocą dymiącego żółtego kwasu azotowego w chloroformie, w celu otrzymania w/w związków, przyniosły nieoczekiwane obserwacje. Zanim przejdę do omówienia tych wyników, krótko odniosę się do samej reakcji elektrofilowego nitrowania. Była ona dla *mezo*-tetraaryloporfiryn po raz pierwszy opisana stosunkowo niedawno (w odniesieniu do czasu, kiedy prowadziłam badania) i w literaturze pojawiło się zaledwie kilka publikacji na ten temat. Zespół prof. Ostrowskiego w Siedlcach zaczął się nią zajmować i poczynił pierwsze uogólnienia dotyczące orientacji tej reakcji. Jeśli nitrowane były porfiryny w postaci wolnych zasad, grupa NO<sub>2</sub> zajmowała pozycję w pierścieniu *mezo*-arylowym. Natomiast nitrowanie odpowiednich kompleksów porfirynewych prowadziło do podstawienia w pozycji  $\beta$ -. Synteza omawianych produktów była oczywiście możliwa, ale w innych reakcjach – zachodzących w/g innych mechanizmów. W tym przypadku, niektóre pierwsze nasze prace ukazywały się ze sporym opóźnieniem, ponieważ recenzenci nie chcieli uwierzyć w kierunek reakcji, a także w proporcje tworzących się produktów.



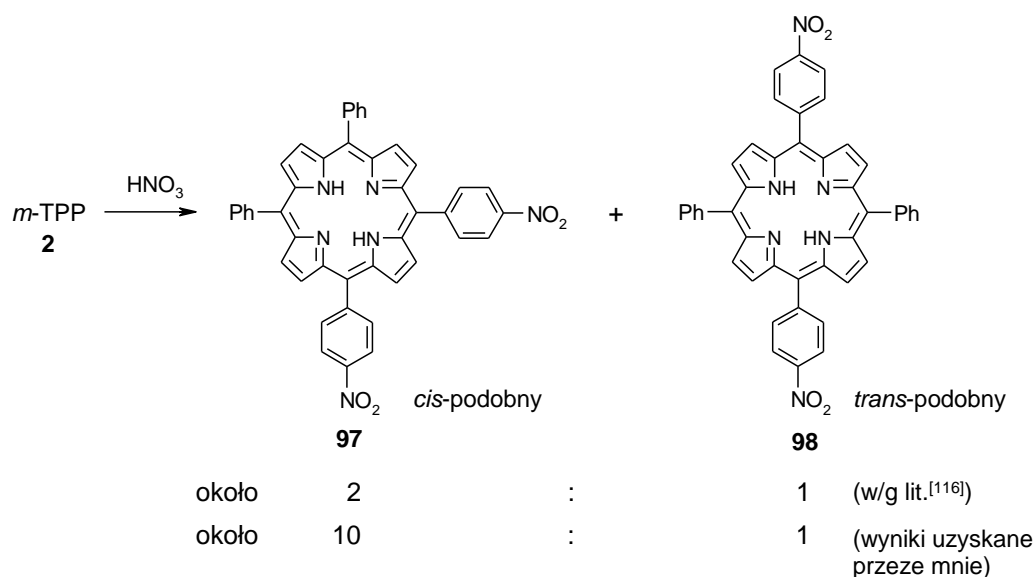
Rysunek 17

Ale wróćmy do wyników uzyskanych przeze mnie. Okazało się, że w układzie *mezo*-tetrafenyloporfiryny pierwsza grupa NO<sub>2</sub> zajmuje pozycję *para* w bocznym pierścieniu fenylowym (tzw. pierścieniu *mezo*-fenylowym) – co było oczekiwane i pożądane. Jednak

druga grupa NO<sub>2</sub> zajmowała pozycję *para* w sąsiednim pierścieniu i odpowiedni produkt *cis*-podobny (5,10-) tworzył się w znacznej przewadze (proporcja 5,10- : 5,15- – ok. 10 : 1). Było to sprzeczne z wcześniejszymi doniesieniami literaturowymi, gdzie w/g autorów proporcja ta wynosiła ok. 2–3 : 1.<sup>[116]</sup>

Tak więc obserwowałam zdecydowaną preferencję tworzenia się produktu *cis*-podobnego. Mieliśmy podejrzenia, że rozkład statystyczny produktów podany przez autorów<sup>[116]</sup> nie miał umocowania w faktach eksperymentalnych. Autorzy powyższej pracy popełnili jeszcze dwa inne błędy (pomijając błędy w nazewnictwie i numeracji związków). Przypisali niepoprawnie strukturę produktu nitrowania 5,10,15,20-tetrakis(3-metoksyfenylo)porfiryny i podali dla 5-(3-metoksy-4-nitrofenylo)-10,15,20-tris(3-metoksyfenylo)-porfiryny bardzo dużą stałą sprzężenia  $J = 14.3$  Hz, co jest chyba niemożliwe w tym przypadku.

Kolejne eksperymenty, z pochodnymi *mezo*-tetrafenyloporfiryny, tj. z *mezo*-tetrakis(3-metylofenylo)porfiryną, *mezo*-tetrakis(3-chlorofenylo)porfiryną i *mezo*-tetrakis(3-metoksyfenylo)porfiryną, potwierdziły kierunek podstawienia, ponieważ we wszystkich przypadkach tworzyły się produkty podstawione w pozycji 4- pierścienia.

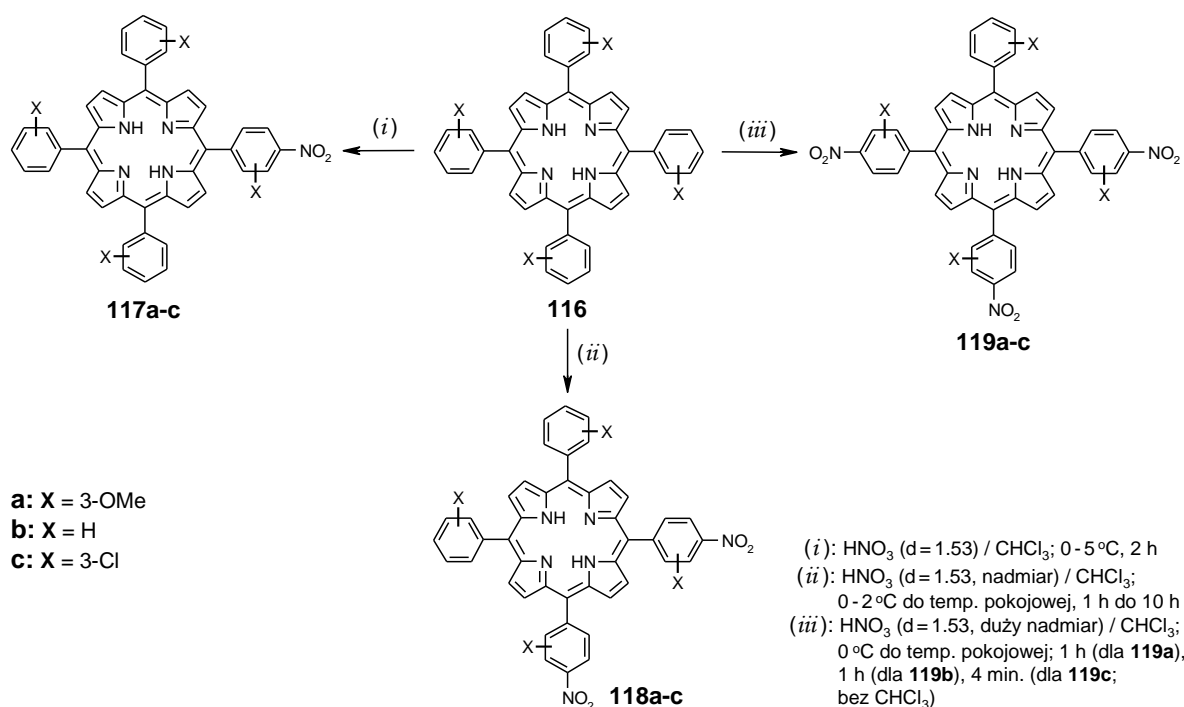


**Schemat 29**

Ważny był eksperyment z pochodną 3-metylo-. Wynik literaturowy, dotyczący proporcji (2-3 : 1) traktowałam bardzo poważnie. A wyjaśnienie wyników otrzymanych zarówno przeze mnie jak i przez grupę z Chicago<sup>[116]</sup> było możliwe. Całkowite wydajności reakcji tworzenia się dinitro-izomerów były umiarkowane i mogło się zdarzyć, że tworzyły się one w proporcji podanej przez Krupera i wsp.,<sup>[116]</sup> tylko w moich eksperymentach (lub podczas wydzielania) izomer *trans*-podobny ulegał degradacji.

Osiągając dla 5,10-*bis*(3-metylo-4-nitrofenylo)-15,20-*bis*(3-metylofenylo)porfiryny całkowitą wydajność 83%, wykluczyłam taką możliwość. Warto dodać, że po opublikowaniu tej pracy<sup>[56]</sup> był odzew różnych ośrodków, gdzie chemicy wcześniej mieli podobne obserwacje. Grupa chińska wręcz wymieniła nazwiska autorów w tekście (niestety moje zostało pominięte).<sup>[125]</sup> Dziś utrwaliło się to w obszarze wiedzy porfirynej. Praca doczekała się kilkunastu cytowań; była cytowana między innymi w przeglądach.

W publikacji drugiej, która ukazała się w *Tetrahedronie* (i której jestem współ-autorką), opisane jest wykorzystanie nitroporfiryn (otrzymanych przeze mnie wcześniej) w syntezie bardziej złożonych układów o potencjalnej aktywności antynowotworowej. Niezależnie, są tam opisane eksperymenty dotyczące syntezy trinitroporfiryn, składające się na niniejszą pracę doktorską (*Rozdział: 2.1*). Integralną część tych badań stanowią podrozdziały w części eksperymentalnej (*Rozdziały: 4.2–4.5*). Są tam także w skondensowanej formie opisane prace porządkujące otrzymywanie różnych pochodnych (mono-, di- i trinitro-). Kryje się za tym sporo pracy – związanej z optymalizacją, uzyskaniem akceptowalnych wydajności i selektywności. Ten kierunek badań w następnych latach owocnie się rozwinął w literaturze, głównie dzięki zastosowaniu innych odczynników nitrujących. Można uznać, że ostatnim akcentem były badania opisane przez Smitha i Dzyubę,<sup>[122]</sup> którzy zastosowali jako reagent do nitrowania tetrafluoroboran nitroniowy  $[\text{NO}_2]^+\text{BF}_4^-$ . Otrzymali przy tym z dobrym skutkiem nie tylko trinitro-, ale i tetranitroporfiryny. Chciałabym jednak podkreślić, że nasze prace odegrały pewną rolę w czasie, kiedy ta reakcja była dopiero rozpoznawana.



**Schemat 30**

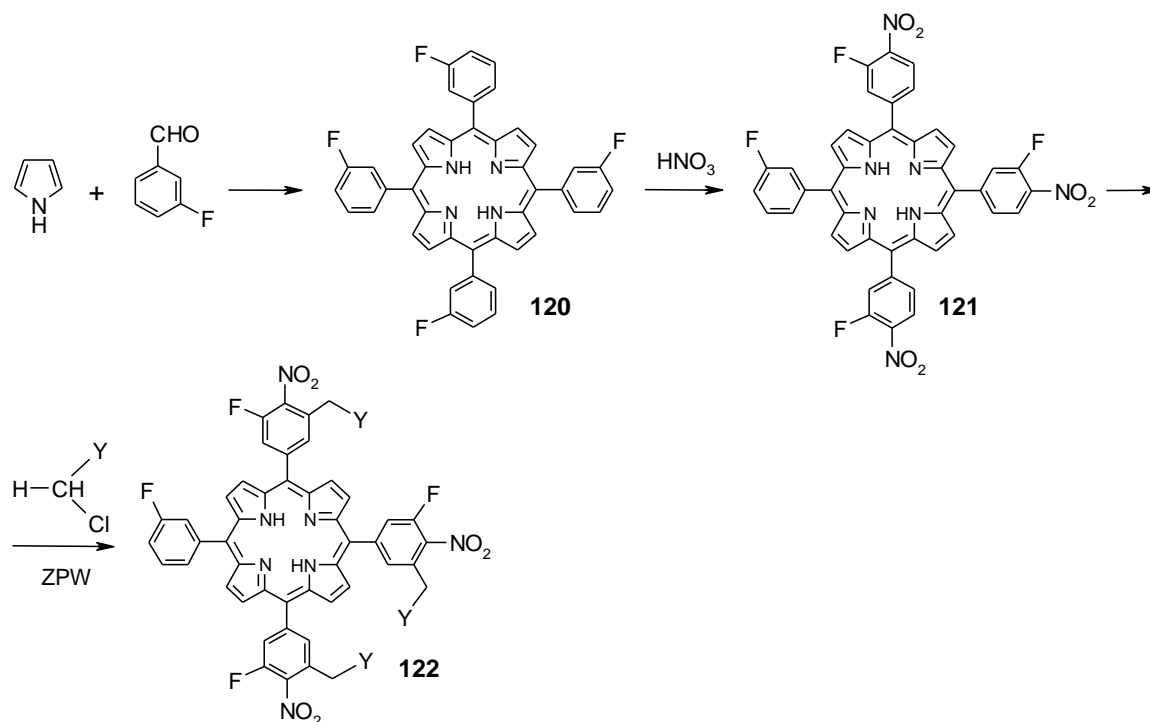
W publikacji, która ukazała się w *Tetrahedronie* były wykorzystane jako substraty pochodne porfirynowe z grupami metoksyłowymi w pierścieniach *mezo*-fenyłowych. Już wtedy wiedzieliśmy, że nitrowanie 3-metoksy- układów przebiega inaczej niż opisano wcześniej w literaturze (w pozycji 4-, a nie w pozycji 2-). Do takich wniosków doszłam, analizując widma protonowe magnetycznego rezonansu jądrowego ( $^1\text{H}$  NMR). Były to proste widma jednowymiarowe, w których położenia przesunięć chemicznych, multipletowość i stałe sprzężenia wystarczały do przypisania poprawnej struktury. Analiza ta została zamieszczona w *Polish Journal of Chemistry*, 2007.<sup>[59]</sup> Wyzaczyłam inkrementy dla podstawników ( $\text{OCH}_3$  i  $\text{NO}_2$ ), które znajdowały się w cząsteczce w różnych pozycjach pierścienia fenyłowego – połączonego z pierścieniem rdzeniowym porfiryny. Następnie, bazując na przesunięciach pierścienia Ph w niepodstawionej *mezo*-TPP ( $\delta_{\text{orto}} = 8.15$ ,  $\delta_{\text{meta}} = 7.70$ ,  $\delta_{\text{para}} = 7.70$ ), wykorzystałam te inkrementy by przeprowadzić symulację przesunięć chemicznych i porównać je z danymi eksperymentalnymi dla różnych relacji podstawienia grupami  $\text{OCH}_3$  i  $\text{NO}_2$ . Zgodność dla zaproponowanych struktur była bardzo dobra. Chcąc uzyskać dodatkowy dowód, dla 5-(3-metoksy-4-nitrofenylo)-10,15,20-tris(3-metoksyfenylo)porfiryny zleciłam wykonanie pomiaru NOE, który także potwierdził moje wcześniejsze przypuszczenia.<sup>[59]</sup>

W następnej pracy (*Macroheterocycles*, 2013) opisanych jest bardzo wiele pochodnych podstawionych w pierścieniach *mezo*-fenyłowych atomami halogenów i grupami nitrowymi. Zostały one otrzymane w reakcjach nitrowania odpowiednich substratów, mających jako podstawniki wszystkie atomy halogenów (fluor, chlor, brom i jod). Wyjściowe porfiryny przygotowałam zmodyfikowaną metodą Rothemunda – z handlowych halopodstawionych benzaldehydów i pirolu, w reakcji cyklokondensacji prowadzonej w chlorku metylenu.<sup>[17,18]</sup>

W prostej reakcji nitrowania tych układów (w warunkach ostrzejszych niż dla reakcji mononitrowania) można otrzymać związki multi-podstawione w jednym, dwóch i trzech pierścieniach. Czasami nawet i czterech. Są to związki gotowe do dalszych przekształceń – w reakcjach, które obejmują transformację grupy nitrowej (bądź są wspomagane grupą nitrową). W badaniach naszego zespołu były wykorzystywane najczęściej w reakcjach cykloaddycji ( $[4+2]$  i  $[3+2]$ )<sup>[99,126-128]</sup> i w reakcji tzw. zastępczego podstawienia wodoru.<sup>[129,57,130-131]</sup> W tym przypadku stawały się one potencjalnie bardzo atrakcyjnymi substratami, ponieważ docelowe produkty miałyby bardzo wiele grup funkcyjnych w pierścieniach bocznych i dawałyby szansę na zastosowanie (jako fotosensybilizatory) w



antynowotworowej terapii fotodynamicznej PDT.<sup>[36-43]</sup> Ideowy schemat takich przekształceń przedstawiony jest poniżej.

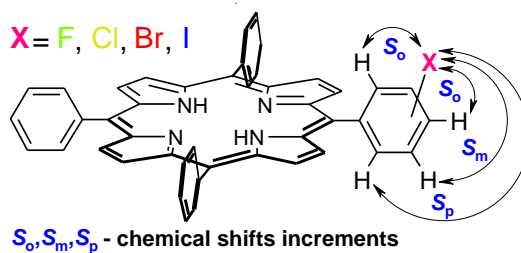


**Schemat 31**

Ostatni etap leżał poza obszarem moich zainteresowań. Natomiast całe serie związków typu **121** zostały przeze mnie otrzymane, wyodrębnione w czystej postaci i scharakteryzowane. Wnikliwa analiza widm (zwłaszcza  $^1\text{H}$  NMR) pozwoliła jednoznacznie przypisać im struktury. Nie zawsze udawało się to zrobić poprawnie autorom innych prac opublikowanych wcześniej (patrz prace cytowane w pozycji [60]).

Ostatnia praca opublikowana w *Macroheterocycles* bazuje na zebranych wcześniej materiale i dotyczy inkrementów wyznaczonych dla podstawników w rezonansie protonowym. Jest to zaledwie zasygnalizowanie problemu, ponieważ inkrementy wyznaczono tylko dla podstawników halogenowych oraz dla grupy  $\text{NO}_2$ , która często pojawiała się w strukturze związków.

Początkowo, struktury wszystkich powyższych nitropodstawionych *meso*-tetraaryloporfiryn przypisywano przez proste porównywanie ich widm  $^1\text{H}$  NMR. Dane zgromadzone w czasie badań opisanych w rozprawie, a także wszelkie dostępne dane w literaturze, pozwoliły wyznaczyć wartości inkrementów przesunięcia chemicznego ( $S_o$ ,  $S_m$ ,  $S_p$ ; w rezonansie  $^1\text{H}$  NMR) dla serii halogenów (a przy okazji dla grupy  $\text{NO}_2$ ), w pochodnych *meso*-tetrafenyloporfiryny (Rysunek 18).



**Rysunek 18**

Pilotowe próby wyznaczenia inkrementów w magnetycznym rezonansie protonowym  $^1\text{H}$  NMR dla podstawników znajdujących się w pierścieniach *mezo*-fenyłowych porfiryn miały być kontynuowane (już poza tematyką tej rozprawy) w kierunku opracowania tablic dla szerokiej gamy podstawników, dla różnych układów porfiryńowych. Zważywszy, że każdemu podstawnikowi trzeba przypisać jeszcze trzy inkreментy  $S_o$ ,  $S_m$ , i  $S_p$ , byłaby to ogromna praca, obejmująca setki danych. Pytanie jest czy warto podejmować taki trud? Może wystarczy, w zależności od potrzeb, posługiwać się tylko właściwym algorytmem. Jest to kwestia otwarta. Wydaje się, że najlepszym rozwiązaniem może być zastosowanie pewnego przybliżenia – potraktowanie porfiry (niezależnie od jej struktury) jako podstawnika w pierścieniu benzenowym i wyznaczenie zaledwie trzech 'inkrementów porfiryńowych'. Każda porfiry generuje podobne lokalne pole magnetyczne, więc takie założenie powinno pozwolić wyznaczać (z zadawalającym przybliżeniem) przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$  NMR w tych układach.

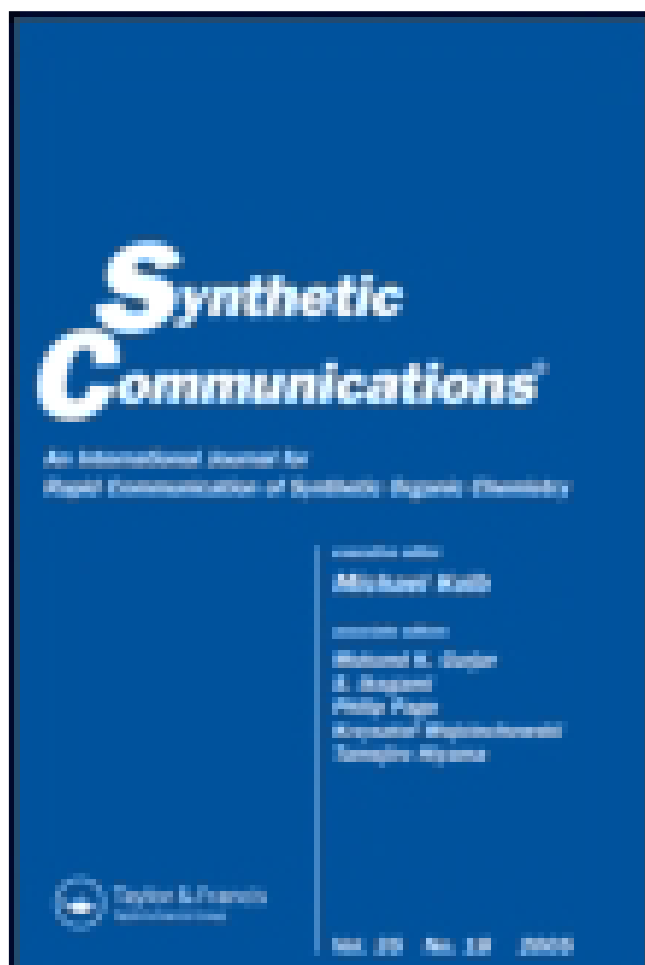
#### **4. ZAŁĄCZNIKI: DOROBK AUTORKI STANOWIĄCY PRZEDMIOT NINIEJSZEJ ROZPRAWY**

**(kopie publikacji)**

## 4.1

S. Ostrowski, **B. Łopuszyńska**, „Preparation of *meso*-Tetraarylporphyrins Nitrated in Two Neighbouring Aromatic Rings”, *Synthetic Communications*, **33**, 4101–4110 (2003).

(czasopismo z listy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego;  
lista filadelfijska)



## Preparation of *meso*-Tetraarylporphyrins Nitrated in Two Neighboring Aromatic Rings

Stanisław Ostrowski<sup>1,2,\*</sup> and Beata Łopuszyńska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Chemistry, University of Podlasie,  
Siedlce, Poland

<sup>2</sup>Institute of Organic Chemistry,  
Polish Academy of Sciences, Warszawa, Poland

### ABSTRACT

Selective nitration of tetraphenylporphyrin (TPP) and its derivatives is reported. The reaction of *meso*-aryl substituted porphyrins with fuming yellow nitric acid ( $d = 1.53$ ) at the temperature 0–20°C results in the formation of 5,10-bis(4-nitroaryl)-15,20-diarylporphyrins with yields of 30–83%.

---

\*Correspondence: Stanisław Ostrowski, Institute of Chemistry, University of Podlasie, ul. 3-Maja 54, PL-08-110 Siedlce, Poland; Fax: (+48)-25-644-2045; E-mail: stan@ap.siedlce.pl. Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, ul. Kasprzaka 44/52, PL-01-224 Warszawa, Poland; Fax: (+48)-22-632-6681; E-mail: stan@icho.edu.pl.

4101

DOI: 10.1081/SCC-120026352  
Copyright © 2003 by Marcel Dekker, Inc.

0039-7911 (Print); 1532-2432 (Online)  
www.dekker.com

**Key Words:** *meso*-Tetraarylporphyrins; 5-10-bis(4-Nitrophenyl)-15, 20-diphenylporphyrin and its derivatives; Nitration.

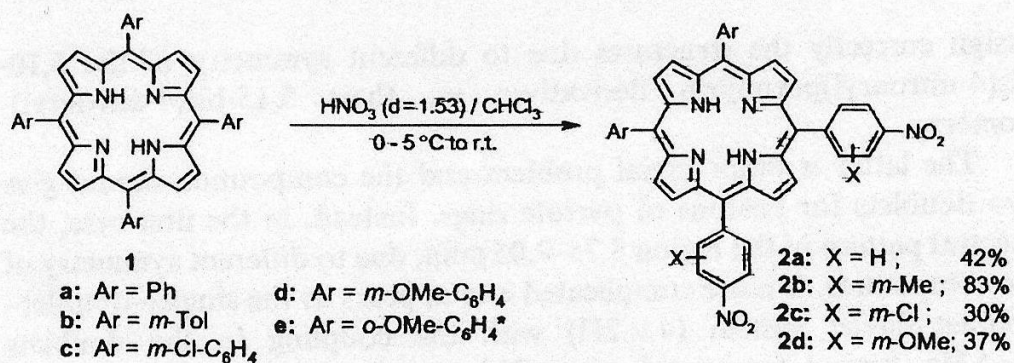
Selective functionalization of easily available TPP (and its derivatives) is of significant importance due to their potential use as photosensitizers in Photodynamic Therapy (PDT).<sup>[1]</sup> From this process, the hydrophobic moieties can be transformed into the lipophilic compounds. The latter, as such, being soluble in the physiological milieu, may be considered as potential PDT agents. One of the most versatile substituents for this purpose is a nitro group, lending the possibility for further transformations.<sup>[2]</sup>

Direct nitration of tetraarylporphyrins and their metal complexes usually occurs in the  $\beta$ -positions in pyrrole units.<sup>[3]</sup> In 1989, Kruper et al.<sup>[4]</sup> described the selective mono-nitration in position *para*- of one phenyl ring of TPP. They investigated the possibility of the introduction of an additional NO<sub>2</sub> group to another phenyl ring; however, this was practically limited to one case of an electron-enriched *meta*-tolyl substituent only, with the use of inconvenient, expensive, and dangerous red fuming nitric acid (containing 12–24% of N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>). Moreover, they unfortunately obtained a mixture of two different dinitro-compounds: 5,10-bis(3-methyl-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-methylphenyl)porphyrin and 5,15-bis(3-methyl-4-nitrophenyl)-10,20-bis(3-methylphenyl)porphyrin. On the other hand, the direct synthesis of porphyrins, substituted with electrophilic aryl rings in positions *meso*-, by the Rothmund synthesis<sup>[5]</sup> (and its cross-condensation modifications<sup>[6]</sup>), from the corresponding aldehyde(s) and pyrrole, is an extremely difficult task (yields <3%).<sup>[7]</sup> It is improbable that the synthesis of porphyrins, substituted by the nitro groups in two *meso*-aryl rings, can be effectively realized by this method.

Herein, we would like to present method for the selective nitration of *meso*-tetraarylporphyrins in two neighboring aromatic rings. We found that it could be realized with the use of fuming yellow nitric acid ( $d=1.53$ ) when the temperature is manipulated. First, the reaction is carried-out at 0–5°C until disappearance of the substrate, then the temperature is raised slightly to room temperature and the reaction is continued for completion (monitored by TLC).

We used for this purpose readily available TPP,<sup>[8]</sup> and other tetraarylporphyrins, with a variety of aromatic ring substituents, each containing different kinds of electron-drawing properties (e.g., hydrogen, methyl, methoxy, and chlorine; both in the 2- and in 3-positions). In every above reaction, the nitration occurred selectively in position 4- (for TPP and 3-substituted rings; probably in position 5- for 2-methoxy-substituted





\* in this case the dinitro product 5 was formed (see Fig. 1)

Scheme 1.

derivative 1e) to give the compounds 2a-d as main products with satisfactory yields (30–83%).

For TPP, small amounts of the mono-nitration product, 3, were observed (6%). In the case of the electron-withdrawing substituent, -Cl, the nitration proved somewhat troublesome. Finally, the use of the large excess HNO<sub>3</sub> within a short interval (4 min) gave a mixture of nitro-compounds from which 2c was isolated as the major product. Moderate amounts of the mono-nitrated derivative, 4, were also found. Prolonging the reaction time in this case allows for the exhaustive conversion of the mono-nitrocompound into the desired product 2c; however, it also led to the partial degradation of this product, decreasing the overall yield.

The structures of the porphyrins obtained were confirmed by <sup>1</sup>H NMR spectra. In this case the values of chemical shifts of the H<sup>β</sup>-pyrrole protons were the most diagnostic signals. It was easy to

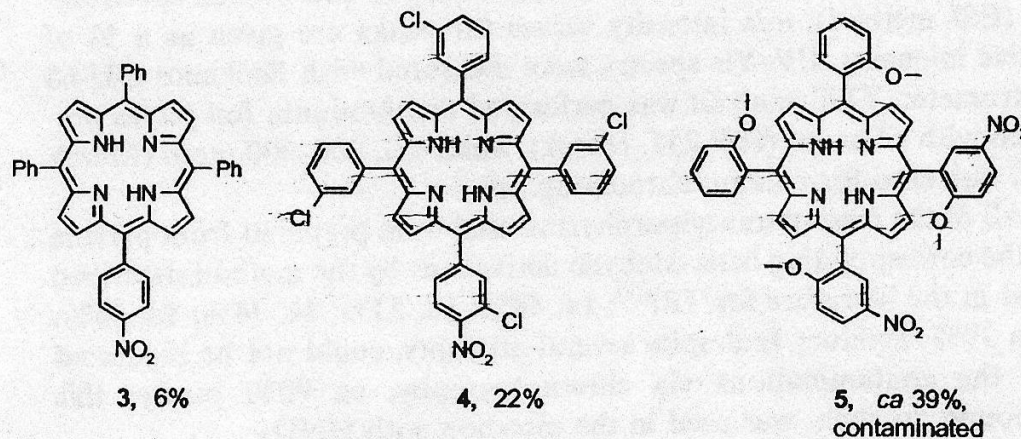


Figure 1.

assign correctly the structures due to different symmetry of the 5,10-bis(4-nitroaryl)porphyrin derivatives vs. their 5,15-bis(4-nitroaryl)-isomers.

The latter is more trivial problem and the compounds should give two doublets for protons of pyrrole rings. Instead, in the first case, the spectral pattern in the region 8.75–9.05 ppm, due to different symmetry of the compounds, is more complicated and appears as the singlet–doublet–doublet–singlet system ( $4 \times 2H$ ) with the coupling in the doublets  $J \sim 5$  Hz, typical for pyrrole ring. This was a case in all investigated structures of the products obtained herein. Thus, it confirmed the correct assignments in the porphyrin skeleton.

The examples presented in this article demonstrate the general character of selective nitration in two neighboring aromatic rings of *meso*-tetraarylporphyrins. Taking into account a wide range of synthetic possibilities offered by the conversion of the  $NO_2$  group (reduction to  $NO$  and  $NH_2$ , further functionalization via diazotization, substitution of hydrogen in position *ortho*-,<sup>[9]</sup> many types of cyclizations,<sup>[10]</sup> etc.) the presented method probably can receive much attention in the area of porphyrin skeleton modifications.

## EXPERIMENTAL SECTION

$^1H$ NMR spectra were recorded with a Varian GEMINI-200 spectrometer operating at 200 MHz. Coupling constants  $J$  are expressed in hertz [Hz]. Mass spectra were measured with an AMD 604 (AMD Intectra GmbH, Germany) spectrometer (electron impact and LSIMS methods) and MARINER (ESI-TOF) PerSeptive Biosystems spectrometer (ESI method);  $m/z$  intensity values for peaks are given as a % of relative intensity. UV–Vis spectra were measured with Beckman DU-68 spectrometer. TLC analysis was performed on aluminum foil plates pre-coated with silica gel (60F 254, Merck). Silica gel, 200–300 mesh (Merck AG), was used for column chromatography.

All of the *meso*-tetraarylporphyrins used were prepared from pyrrole and the corresponding benzaldehyde derivatives by the method described earlier in the literature for TPP<sup>[8]</sup>: **1a**, 48%; **1b**, 53%; **1c**, 74%; **1d**, 45%; **1e**, ca 39%. Product **1e** despite several attempts, could not be separated from the contaminations via chromatography, ca 90% purity; this compound, as such, was used in the nitration with  $HNO_3$ .

Data for porphyrins **1a** and **1b** - see literature.<sup>[4]</sup> Data obtained for porphyrins **1c–e** are similar to that described previously.<sup>[11–13]</sup>



***meso*-Tetrakis(3-chlorophenyl)porphyrin (1c).**<sup>[11]</sup> M.p.: >300°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 8.86 (s, 8H, H<sup>β</sup>-pyrrole), 8.22 (s, 4H, H-2 of Ar-Cl), 8.10 (apparent d, *J* = 7.3 Hz, 4H, H-4 of Ar-Cl), 7.84–7.65 (m, 8H, H-5 and H-6 of Ar-Cl), –2.88 (s, 2H, 2 × NH). UV–Vis (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> (lgε): 644.5 (3.60), 589 (3.91), 548 (3.93), 515 (4.38), 418 nm (5.67, Soret). MS (EI), *m/z* (% rel. int.): 758 (3), 757 (7), 756 (13), 755 (19), 754 (47), 753 (47), 752 (84), 751 (35), and 750 (66) [isotopic M<sup>+</sup>], 719 (9), 717 (14), 716 (11), 715 (13), 680 (3), 679 (3), 678 (4), 641 (6), 639 (6), 604 (9), 569 (5), 567 (5), 502 (10), 500 (10), [379 (7), 378 (15), 377 (13), 376 (13), 375 (7)-isotopic doubly charged ions M<sup>2+</sup>], 340 (11), 305 (15), 190 (23), 89 (40), 77 (86), 44 (100). HR-MS (ESI) calcd. for C<sub>44</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>4</sub> (M + H): 751.0990. Found: 751.0971.

***meso*-Tetrakis(3-methoxyphenyl)porphyrin (1d).**<sup>[12]</sup> M.p.: >300°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 8.88 (s, 8H, H<sup>β</sup>-pyrrole), 7.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H, H-6 of Ar-OCH<sub>3</sub>), 7.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 4H, H-2 of Ar-OCH<sub>3</sub>), 7.64 (apparent t, *J* = 7.8 Hz, 4H, H-5 of Ar-OCH<sub>3</sub>), 7.33 (ddd, *J* = 8.2, 2.3, 1.0 Hz, 4H, H-4 of Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 12H, 4 × OCH<sub>3</sub>), 2.81 (s, 2H, 2 × NH). UV–Vis (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> (lgε): 643 (3.46), 589 (3.72), 550.5 (3.81), 515 (4.31), 419 nm (5.70, Soret). MS (EI), *m/z* (% rel. int.): 738 (1), 737 (4), 736 (17), 735 (55), and 734 (100) [isotopic M<sup>+</sup>], 719 (4), 703 (3), 675 (2), 627 (3), 597 (2), 569 (2), [368 (9) and 367 (14)-isotopic doubly charged ions M<sup>2+</sup>], 69 (21), 57 (29). MS (ESI), *m/z* (% rel. int.): 737 (7), 736 (44), and 735 (100) [isotopic M + H]. HR-MS (ESI) calcd. for C<sub>48</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M + H): 735.2971, Found: 735.2970.

***meso*-Tetrakis(2-methoxyphenyl)porphyrin (1e).**<sup>[12,13]</sup> Main product, contaminated with other compounds, ca 90% purity. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 8.72 (s, 8H, H<sup>β</sup>-pyrrole), 8.09–7.91, 7.81–7.70, and 7.39–7.27 (3 × m, 16H, H-Ar(OCH<sub>3</sub>)), 3.61, 3.58, and 3.55 (3 lines, 12H, 4 × OCH<sub>3</sub>), –2.62 (s, 2H, 2 × NH). UV–Vis (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub>: 643.5, 589.5, 548, 513.5, 417.5 nm (Soret); as the product was not pure, the lgε values are not given herein. MS (EI), *m/z* (% rel. int.): 735 (M + H, 44), 734 (M<sup>+</sup>, 81), 703 (4), 673 (3), 596 (2), 492 (17), 491 (33), [368 (16) and 367 (37)-isotopic doubly charged ions M<sup>2+</sup>], 201 (29), 200 (20), 121 (37), 77 (41), 44 (100). HR-MS (ESI) calcd. for C<sub>48</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M + H): 735.2971, Found: 735.2968.

### Nitration of *meso*-Tetraarylporphyrins.

#### General Procedure and Modifications.

TPP (1a; 50 mg, 0.08 mmole) was dissolved in dry CHCl<sub>3</sub> (15 mL), and the solution was stirred under argon and cooled to ca 2°C. To this

mixture nitric acid (314 mg, 0.2 mL,  $d=1.53$ ) was added via syringe. After 2 h the next portion of  $\text{HNO}_3$  (0.2 mL) was added, the reaction was continued for 1 h, and the mixture was allowed to warm to room temperature. Then, the next portion of  $\text{HNO}_3$  (0.2 mL) was added and it was left for 20 h (overnight) at room temperature. The reaction mixture was washed with water ( $5 \times 20$  mL) and dried with  $\text{MgSO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$ . The crude residue was chromatographed using a mixture of *n*-hexane/ $\text{CHCl}_3$  as eluent (from 1:1 to 1:4) to give: 5-(4-nitrophenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin (**3**)<sup>[4]</sup> (3 mg, 6%) and 5,10-bis(4-nitrophenyl)-15,20-diphenylporphyrin (**2a**) (24 mg, 42%).

For 5,10,15,20-tetra(*meta*-tolyl)porphyrin (**1b**, 50 mg), 200 mg (0.13 mL) of  $\text{HNO}_3$  was used at 0–2°C and after 2 h–314 mg (0.2 mL); then it was permitted to stir while equilibrating to room temperature (ca 0.5 h; TLC monitoring of the reaction). Chromatography was performed using a gradient mixture of *n*-hexane/ $\text{CHCl}_3$  (from 2:1 to 1:2, then with  $\text{CHCl}_3$ ); yield of 5,10-bis(3-methyl-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-methylphenyl) porphyrin (**2b**) – 47 mg (83%).

For 5,10,15,20-tetrakis(3-chlorophenyl)porphyrin (**1c**) 1.5 g of  $\text{HNO}_3$  (ca 1.0 mL) was added to 51 mg of **1c** at room temperature and stirred for 4 min. Then,  $\text{CHCl}_3$  (10 mL) was added and it was poured onto ice water (30 mL). After separation, the organic layer was washed with water ( $5 \times 10$  mL). After drying over  $\text{MgSO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$  it was chromatographed ( $\text{CHCl}_3$ /*n*-hexane; from 1:1 to 4:1, then with  $\text{CHCl}_3$ ) to give the starting 5,10,15,20-tetrakis(3-chlorophenyl)porphyrin **1c**: 6 mg (12%); 5-(3-chloro-4-nitrophenyl)-10,15,20-tris(3-chlorophenyl)porphyrin (**4**): 12 mg (22%); and 5,10-bis(3-chloro-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-chlorophenyl)porphyrin (**2c**): 15 mg (26%; 30% for recovered **1c**).

For 5,10,15,20-tetrakis(3-methoxyphenyl)porphyrin (**1d**) and 5,10,15,20-(2-methoxyphenyl)porphyrin (**1e**) [48 mg, 0.065 mmole] 150 mg (0.10 mL) of  $\text{HNO}_3$  was used at 0–2°C and the mixture was stirred at this temperature for 1 h. Then, the next portion of  $\text{HNO}_3$  (150 mg, 0.10 mL) was added and the reaction was continued for 10 min to 1 h (TLC monitoring). After work-up, the crude mixture was chromatographed on preparative TLC (eluent:  $\text{CHCl}_3$ /*n*-hexane–1:1) to give respectively: 5,10-bis(3-methoxy-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-methoxyphenyl)porphyrin (**2d**); 20 mg (37%) – from **1d**.

or a mixture of bis-nitrated porphyrins in which compound **5** was the major product; 21 mg (39%) – from **1e**.

**5-(4-Nitrophenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin (3).** For data – see literature<sup>[4]</sup>; all spectral data in our hands were in agreement with those described in Ref.<sup>[4]</sup>



**5,10-Bis(4-nitrophenyl)-15,20-diphenylporphyrin (2a).** M.p.: >300°C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8.92 (d,  $J=4.9$  Hz, 2H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.89 (s, 2H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.79 (s, 2H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.75 (d,  $J=4.9$  Hz, 2H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.62 and 8.38 (AA'XX', 8H, H-Ar( $\text{NO}_2$ )), 8.26–8.18 (m, 4H, H-Ar), 7.84–7.72 (m, 6H, H-Ar), –2.77 (s, 2H,  $2 \times \text{NH}$ ). UV–Vis ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  (lg $\epsilon$ ): 646 (3.60), 591 (3.82), 553 (3.99), 517 (4.30), 420.5 nm (5.48, Soret). MS (EI),  $m/z$  (% rel. int.): 707 (3), 706 (8), 705 (37), and 704 (72) [isotopic  $\text{M}^{+}$ ], 675 (5), 674 (12), 659 (7), 658 (7), 644 (8), 612 (5), 536 (4), 535 (4), 505 (2), 429 (4), 352 (6, doubly charged ion  $\text{M}^{2+}$ ), 281 (16), 207 (45), 77 (50), 57 (31), 55 (33), 44 (100). HR-MS (ESI) calcd. for  $\text{C}_{44}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_4$  ( $\text{M} + \text{H}$ ): 705.2250, Found: 705.2220.

**5,10-Bis(3-methyl-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-methylphenyl)porphyrin (2b).** M.p.: >300°C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 9.03 (d,  $J=4.7$  Hz, 2H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 9.00 (s, 2H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.93 (s, 2H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.89 (d,  $J=4.7$  Hz, 2H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.40 (part of AB,  $J=8.8$  Hz, 2H, H-Ar( $\text{NO}_2$ )), 8.30–8.18 (m, 4H), 8.09–8.00 (m, 4H), and 7.72–7.58 (m, 4H) [H-Ar], 2.91 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ), 2.66 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ), NH-undetected. UV–Vis ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  (lg $\epsilon$ ): 645.5 (3.71), 590.5 (3.92), 552 (4.08), 516 (4.41), 421 nm (5.66, Soret). MS (EI),  $m/z$  (% rel. int.): 762 (6), 761 (10), and 760 (16) [isotopic  $\text{M}^{+}$ ], 714 (2), 668 (2), 640 (2), 281 (7), 248 (9), 246 (10), 207 (43), 91 (36), 57 (75), 44 (100). MS (ESI),  $m/z$  (% rel. int.): 763 (19) and 762 (61) [isotopic  $\text{M}^{+}$  and  $\text{M} + \text{H}$ ], 761 ( $\text{M} + \text{H}$ , 100). HR-MS (ESI) calcd. for  $\text{C}_{48}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_4$  ( $\text{M} + \text{H}$ ): 761.2876, Found: 761.2991. Calcd. for  $\text{C}_{48}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4$  (760.85): C, 75.77; H, 4.77; N, 11.05. Found: C, 76.23; H, 4.70; N, 10.11.

**5,10-Bis(3-chloro-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-chlorophenyl)porphyrin (2c).** M.p.: >300°C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8.93 (d,  $J=4.9$  Hz, 2H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.89 (s, 2H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.86 (s, 2H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.82 (d,  $J=4.9$  Hz, 2H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.43 (d,  $J=1.4$  Hz, 2H, H-Ar(Cl)( $\text{NO}_2$ )), 8.32 (part of AB,  $J=8.4$  Hz, 2H, H-Ar(Cl)( $\text{NO}_2$ )), 8.27 (part of AB coupled with another proton,  $J=8.4, 1.4$  Hz, 2H, H-Ar(Cl)( $\text{NO}_2$ )), 8.23–8.06 (m, 4H, H-Ar), 7.87–7.67 (m, 4H, H-Ar), –2.90 (broad s, 2H,  $2 \times \text{NH}$ ). UV–Vis ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  (lg $\epsilon$ ): 646 (3.50), 590.5 (3.89), 549.5 (3.93), 515 (4.38), 420.5 nm (5.60, Soret). MS (EI),  $m/z$  (% rel. int.): 848 (1), 847 (2), 846 (5), 845 (7), 844 (15), 843 (11), 842 (22), 841 (9), and 840 (17) [isotopic  $\text{M}^{+}$ ], 796 (4), 795 (3), 794 (3), 759 (3), 714 (4), 305 (5), 304 (5), 107 (42), 89 (47), 77 (100), 44 (69). LSIMS (+):  $m/z$  (% rel. int.): 846 (<1), 845 (3), 844 (2), 843 (5), 842 (3), and 841 (3) [isotopic  $\text{M} + \text{H}$ ]. HR-MS (ESI) calcd. for  $\text{C}_{44}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_4\text{Cl}_4$  ( $\text{M} + \text{H}$ ): 841.0691, Found: 841.0635. Calcd. for  $\text{C}_{44}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4\text{Cl}_4$  (842.52): C, 62.73; H, 2.87; N, 9.97. Found: C, 62.53; H, 2.88; N, 9.38.

**5,10-Bis(3-methoxy-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-methoxyphenyl)porphyrin (2d).** M.p.:  $>300^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8.96 (d,  $J=5.0$  Hz, 2 H,  $\text{H}^{\beta}$ -pyrrole), 8.92 (s, 2H,  $\text{H}^{\beta}$ -pyrrole), 8.89 (s, 2 H,  $\text{H}^{\beta}$ -pyrrole), 8.83 (d,  $J=5.0$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\beta}$ -pyrrole), 8.26 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H, H-5 of  $\text{Ar}(\text{OCH}_3)(\text{NO}_2)$ ), 7.96 (d,  $J=1.2$  Hz, 2H, H-2 of  $\text{Ar}(\text{OCH}_3)(\text{NO}_2)$ ), 7.90 (dd,  $J=8.2, 1.4$  Hz, 2H, H-6 of  $\text{Ar}(\text{OCH}_3)(\text{NO}_2)$ ), 7.81 (d,  $J=7.7$  Hz, 2H, H-6 of  $\text{Ar}-\text{OCH}_3$ ), 7.78 (s, 2H, H-2 of  $\text{Ar}-\text{OCH}_3$ ), 7.67 (apparent t,  $J=7.6$  Hz, 2H, H-5 of  $\text{Ar}-\text{OCH}_3$ ), 7.48–7.31 (m, 2H, H-4 of  $\text{Ar}-\text{OCH}_3$ ), 4.07 (s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 4.00 (s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ),  $-2.74$  and  $-2.83$  ( $2 \times$  s, 2 H,  $2 \times \text{NH}$ ). UV–Vis ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  (lg $\epsilon$ ): 647.5 (3.58), 592 (3.85), 556 (3.97), 516 (4.24), 421 nm (5.52, Soret). MS (EI),  $m/z$  (% rel. int.): 827 (2), 826 (5), 825 (16), 824 (32) [isotopic  $\text{M}^{++}$  and  $\text{M} + \text{H}$ ], 794 (3), 778 (4), 777 (3), 731 (2), 701 (2), 672 (1), 412 (2, doubly charged ion  $\text{M}^{2+}$ ), 355 (3), 341 (2), 281 (14), 207 (17), 44 (100). MS (ESI),  $m/z$  (% rel. int.): 827 (12), 826 (48), 825 (100), 824 (32) [isotopic  $\text{M}^+$  and  $\text{M} + \text{H}$ ]. HR-MS (ESI) calcd. for  $\text{C}_{48}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_8$  ( $\text{M} + \text{H}$ ): 825.2673, Found: 825.2546. Calcd. for  $\text{C}_{48}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_8$  (824.85): C, 69.89; H, 4.40; N, 10.19. Found: C, 70.18; H, 4.16; N, 9.74.

**5-(3-Chloro-4-nitrophenyl)-10,15,20-tris(3-chlorophenyl)porphyrin (4).** M.p.:  $>300^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 8.92 (d,  $J=4.9$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\beta}$ -pyrrole), 8.88 (s, 4H,  $\text{H}^{\beta}$ -pyrrole), 8.81 (d,  $J=4.9$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\beta}$ -pyrrole), 8.44 (s, 1H, H-Ar(Cl)( $\text{NO}_2$ )), 8.30 and 8.26 (AB system,  $J=7.7$  Hz, 2H, H-Ar(Cl)( $\text{NO}_2$ )), 8.23 (s, 3H, H-Ar), 8.11 (d,  $J=7.3$  Hz, 3H, H-Ar(Cl)), 7.86–7.66 (m, 6H, H-Ar(Cl)),  $-2.88$  (s, 2H,  $2 \times \text{NH}$ ). UV–Vis ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda_{\text{max}}$  (lg $\epsilon$ ): 645 (3.69), 589.5 (4.06), 550 (4.13), 515 (4.58), 419.5 nm (5.71, Soret). MS (EI),  $m/z$  (% rel. int.): 803 (3), 802 (2), 801 (4), 800 (7), 799 (12), 798 (11), 797 (19), 796 (10), and 795 (15) [isotopic  $\text{M}^{+}$ ], 752 (4), 751 (3), 749 (3), 716 (4), 714 (2), 107 (34), 89 (48), 77 (100), 44 (85). LSIMS (+),  $m/z$  (% rel. int.): 803 (3), 802 (6), 801 (7), 800 (19), 799 (24), 798 (28), 797 (30), 796 (28), and 795 (17) [isotopic  $\text{M}^+$  and  $\text{M} + \text{H}$ ]; HR-LSIMS calcd. for  $\text{C}_{44}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}_4$  ( $\text{M}^+$ ): 795.0762, Found: 795.0804. Calcd. for  $\text{C}_{44}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}_4$  (797.53): C, 66.27; H, 3.16; N, 8.78. Found: C, 66.51; H, 3.17; N, 8.34.

**5,10-Bis(2-methoxy-5-nitrophenyl)-15,20-bis(2-methoxyphenyl)porphyrin (5).** In this case we postulated the structure 5 of the dinitro product (see Fig.1) as the most probable structure due to steric and electronic demands; the spontaneous decomposition of the product at all stages of the synthesis and work-up was observed.

For contaminated product,  $^1\text{H}$  NMR, UV–Vis, and MS spectra were recorded; the molecular mass was determined by LSIMS (+) method.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz; main isomer): 8.82–8.58 (m, 8 H,  $\text{H}^{\beta}$ -pyrrole), 8.26–7.70 (m, 6H, H-Ar), 7.46–7.28 (m, 8H, H-Ar), 3.70 (s,



6H, 2 × OCH<sub>3</sub>), 3.59 (s, 6H, 2 × OCH<sub>3</sub>). -2.66 (s, 2H, 2 × NH). UV-Vis (CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub> (lgε): 642, 589, 549, 513, 420 nm (Soret); as the product was not pure, the lgε values are not given herein. MS (EI), *m/z* (% rel. int.): 827 (1), 826 (3), 825 (5), and 824 (9) [isotopic M<sup>+</sup>], 794 (1), 614 (4). LSIMS (+): 825 (8%, M + H). HR-LSIMS calcd. for C<sub>48</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub> (M + H): 825.2673, Found: 825.2704.

## REFERENCES

1. (a) Sternberg, E.D.; Dolphin, D.; Brückner, Ch. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4151; (b) Hsi, R.A.; Rosenthal, D.I.; Glatstein, E. *Drugs* **1999**, *57*, 725.
2. (a) Bartoli, G. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 109; (b) Behnisch, R. In *Methoden der Organischen Chemie*, Houben-Weyl; Georg Thieme Verlag: Stuttgart-New York, 1992; Band E16d, Teil I, pp. 389-405.
3. (a) Catalano, M.M.; Crossley, M.J.; Harding, M.M.; King, L.G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1535; (b) Evans, B.; Smith, K.M.; Cavaleiro, J.A.S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 768; (c) Crossley, M.J.; King, L.G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4370; (d) Crossley, M.J.; Harding, M.M.; Tansey, Ch.W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4433; (e) Shine, H.J.; Padilla, A.G.; Wu, S.-M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4069.
4. Kruper, W.J., Jr.; Chamberlin, T.A.; Kochanny, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2753.
5. Rothmund, P.J. *Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 625; **1939**, *61*, 2912.
6. Lindsey, J.S. In *The Porphyrin Handbook*; Kadish, K.M., Smith, K.M., Guillard, R., Eds.; Academic Press: San Diego, 2000; Vol. 1, 45-118.
7. (a) Tsuchida, E.; Hasegawa, E.; Kanayama, T. *Macromolecules* **1978**, *11*, 947; (b) Thomas, D.W.; Martell, A.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1335; **1956**, *78*, 1338.
8. (a) Lindsey, J.S.; Hsu, H.C.; Schreiman, I.C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4969; (b) Lindsey, J.S.; Schreiman, I.C.; Hsu, H.C.; Kearney, P.C.; Marguerettaz, A.M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 27.
9. (a) Ostrowski, S.; Shim, Y.K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, *22*, 9; (b) Mąkosza, M.; Wojciechowski, K. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1805.
10. (a) Davies, R.B.; Pizzini, L.C. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1884; (b) Kimura, M.; Obi, N.; Kawazoi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 452; (c) Danikiewicz, W.; Mąkosza, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1792; (d) Wróbel, Z.; Mąkosza, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5501; (e) Wróbel, Z.; Mąkosza, M. *Synlett* **1993**, 597.

11. Xiaoquan, L.; Zaixin, G.; Jingwan, K.; Zhihua, W.; Jinzhang, G. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2213.
12. Semeikin, A.S.; Koifman, O.I.; Nikitina, G.Ye.; Berezin, B.D. *Zh. Obshch. Khim.* **1984**, *54*, 1599.
13. Onaka, M.; Shinoda, T.; Izumi, Y.; Nolen, E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2625.

Received in Poland May 10, 2003

## 4.2

S. Ostrowski, A. Mikus, **B. Łopuszyńska**, „Synthesis of Highly Substituted *meso*-Tetraarylporphyrins”, *Tetrahedron*, **60**, 11951-11957 (2004).

(czasopismo z listy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego;  
lista filadelfijska)





# Synthesis of highly substituted *meso*-tetraarylporphyrins

Stanisław Ostrowski,<sup>a,b,\*</sup> Agnieszka Mikus<sup>a</sup> and Beata Łopuszyńska<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institute of Chemistry, University of Podlasie, ul. 3 Maja 54, 08-110 Siedlce, Poland

<sup>b</sup>Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, ul. Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa, Poland

Received 11 June 2004; revised 26 August 2004; accepted 16 September 2004

Available online 27 October 2004

**Abstract**—*meso*-Tetraphenylporphyrin (and its derivatives), in the reaction with fuming yellow nitric acid ( $d=1.53$ ), form either 5-(4-nitroaryl)-10,15,20-triarylporphyrin, 5,10-bis(4-nitroaryl)-15,20-diarylporphyrin, or 5,10,15-tris(4-nitroaryl)-20-arylporphyrin, depending on the reaction temperature (0–20 °C), amounts of the acid used, and reaction time. The above nitroporphyrins react, in the presence of a base (*t*-BuOK) at 0 °C, with carbanions (which bear nucleophilic groups at the carbanionic center:  $^-\text{CH}(\text{Cl})\text{SO}_2\text{Tol}$ ,  $^-\text{CH}(\text{Br})\text{SO}_2\text{Tol}$ , and  $^-\text{CH}(\text{Cl})\text{SO}_2\text{NMe}_2$ ), leading to the nucleophilic substitution of hydrogen in one or more of the *meso*-nitroaryl rings. By this route, the preparation of the highly substituted ‘synthetic’ porphyrins (bearing up to ten *O*-, *N*-, *Cl*-, or *C*-substituents) was demonstrated.

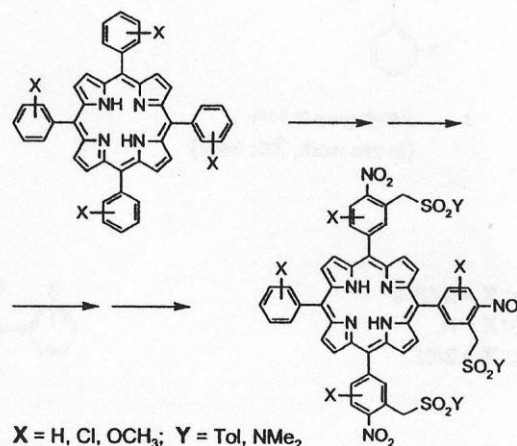
© 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

The porphyrin system is present in well-known biological materials (e.g., chlorophyll, heme, vitamin B<sub>12</sub>).<sup>1</sup> Many porphyrin derivatives are of significant importance due to their potential use as photosensitizers in photodynamic therapy (PDT),<sup>2</sup> molecular-based multi-bit memory storage,<sup>3</sup> electron-donor parts in artificial photosynthetic models,<sup>4</sup> etc. Their precursors are usually isolated from naturally occurring substances and transformed into compounds possessing a high degree of complexity. On the other hand, a similar effect can be achieved by the selective functionalization of the easily available (in one-step cyclocondensation) ‘synthetic’ *meso*-tetraphenylporphyrin,<sup>5</sup> or its derivatives. From this process, the hydrophobic moieties can be transformed into hydrophilic compounds. The latter, being soluble in physiological milieu, may be considered, for example, as potential PDT agents.

We present herein a method for the selective derivatization of *meso*-tetraarylporphyrins, leading to highly substituted derivatives (mono-, di-, and tri-) on one or more of the *meso*-aryl rings. By this method, the synthesis of the *meso*-tetraarylporphyrins bearing *O*-, *N*-, *Cl*-, or *C*-substituents was demonstrated (Scheme 1). Usually, the first substituent

(Cl, OCH<sub>3</sub>, and CH<sub>3</sub>) was introduced to the system due to cyclocondensation of pyrrole with the respective substituted aromatic aldehydes. Introduction of the next substituent (NO<sub>2</sub> in this case, with the possibility for the subsequent transformation to other nitrogen functionality) was achieved by the direct electrophilic nitration of the system. The nitro group, which lends the possibility for further transformations (reduction to NO and NH<sub>2</sub>, further functionalization via diazotization, substitution of hydrogen in position *ortho*-,<sup>6</sup> many types of cyclizations,<sup>7</sup> etc.), is one of the most versatile substituents for this purpose.



Scheme 1.

**Keywords:** *meso*-Tetraarylporphyrins; Nitration; Carbanions; Nucleophilic substitution of hydrogen.

\* Corresponding author. Tel.: +48 25 643 1113; fax: +48 25 644 2045; e-mail: stan@ap.siedlce.pl



## 2. Results and discussion

### 2.1. Selective transformation of *meso*-tetraarylporphyrins into polynitrated derivatives

The electrophilic nitration of *meso*-tetraarylporphyrins may lead to mono-substitution in the *para*-position of one of the *meso*-aryl rings (e.g., compounds **2a–c**). This was observed for the first time by Kruper et al.,<sup>8</sup> and similar results were obtained by other groups<sup>9</sup> (also in our laboratory<sup>10</sup>). In the case of 5-(3-methoxy-4-nitrophenyl)-10,15,20-tris(3-methoxyphenyl)porphyrin (**2a**), which was used for further functionalization in this work, some aspects need to be clarified. The mentioned product was identified and characterized earlier<sup>8</sup> in a mixture of two compounds [5-(3-methoxy-4-nitrophenyl)- and 5-(3-methoxy-6-nitrophenyl)-substituted porphyrin derivatives]. Our investigations are contradictory to those results. We obtained as a major product the desired compound **2a** (34%), accompanied by the dinitrated moiety—5,10-bis(3-methoxy-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-methoxyphenyl)porphyrin (**3a**; 11%). We easily separated both products chromatographically and the structure determination was rather a trivial problem. We note that in the cited paper<sup>8</sup> some mistakes were made, for example, it is rather difficult to explain the occurrence of extremely large coupling constants (above 14 Hz) in the 3-methoxy-4-nitrophenyl moiety.

Recently, we also published a paper concerning the selective nitration of *meso*-tetraarylporphyrins in two neighbouring aromatic rings<sup>11</sup> (e.g., compounds **3a–c**). Now, we found that the exhaustive nitration of these systems allows, in some cases, the preparation of higher nitro-substituted products (tri- or even tetranitro-

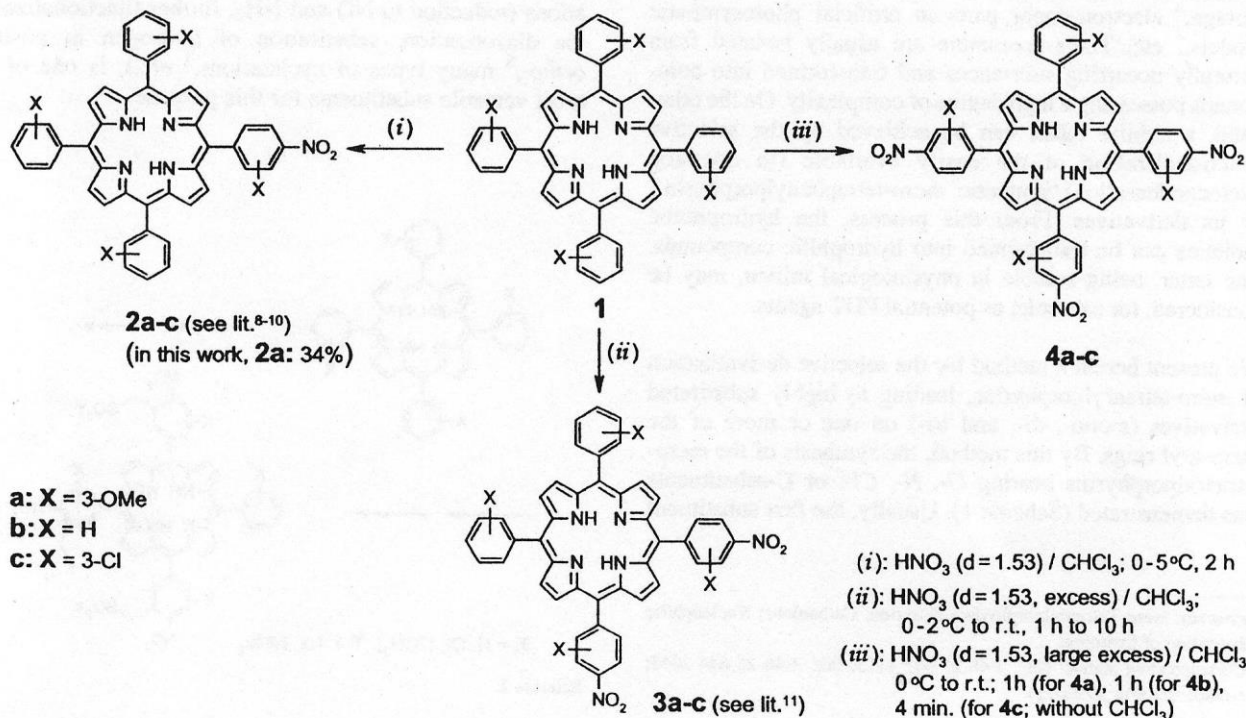
derivatives) with moderate yields. The above polynitration could be realized with the use of fuming yellow nitric acid ( $d=1.53$ , Fluka), when the temperature, amount of the acid, and reaction time were manipulated. In the nitration of TPP, the desired trisubstituted product **4b** was obtained in a reasonable yield (35%) and with better selectivity as compared to the previous investigations.<sup>8</sup> Additionally, this compound was, for the first time, isolated in a pure form and fully characterized (Scheme 2).

Conversely, nitration of *meso*-tetrakis(3-methoxyphenyl)porphyrin (**1a**), effectively activated for electrophilic substitution by the OCH<sub>3</sub> group, leads to a mixture of polynitrated products, from which the fraction containing mainly the trinitro-product **4a** was isolated (ca. 30% yield). Similar results were obtained for 5,10,15,20-tetrakis(3-chlorophenyl)porphyrin (**1c**); however, all the possible products were isolated and identified in this case (**2c**: 22%; **3c**: 26%; **4c**: 15%; and also 5,10,15,20-tetrakis(3-chloro-4-nitrophenyl)porphyrin, **5**, in a yield of 2%).

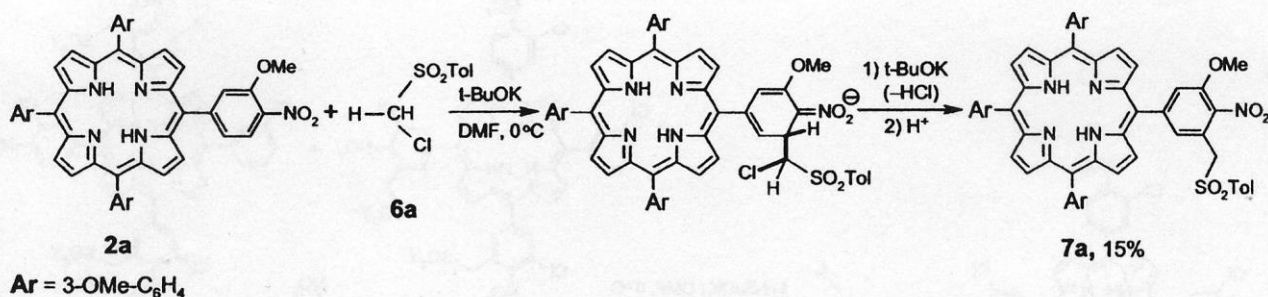
The nitroporphyrins synthesized were used for further functionalization. Their preparation from the corresponding aldehyde(s) and pyrrole is an extremely difficult (or impossible) task (yields <3%).<sup>12</sup>

### 2.2. Introduction of carbon substituents into nitro- and dinitro- *meso*-tetraarylporphyrins

We published some papers in the recent past concerning the nucleophilic functionalization of mono-nitroaryl-substituted porphyrin zinc and copper complexes.<sup>10,13</sup> Subsequently we proved that this nucleophilic reaction [the so-called vicarious nucleophilic substitution (VNS)<sup>6b</sup>] can be also realized for unprotected porphyrins.<sup>14</sup> We have



Scheme 2.



Scheme 3.

now combined our observations concerning nitration (dinitration, polynitration) and nucleophilic substitution with the possibility of preparing the corresponding highly substituted porphyrins. Carbanions generated from chloromethyl *para*-tolyl sulphone (**6a**), from *N,N*-dimethyl-(chloromethane)sulphonamide (**6b**), and from bromomethyl *para*-tolyl sulphone (**6c**) (standard nucleophiles for the VNS process) were selected for these reactions. Compounds **6a–6c** were the carbanion precursors of choice, because they allow the synthesis of porphyrin derivatives containing sulphur(VI) substituents. These types of compounds may lead to moieties which could have potential bioactive properties (prior research has revealed several sulphonyl TPP derivatives to have anti-cancer activity<sup>15</sup>). On the other hand, as electrophilic partners, mono- and dinitrated *meso*-tetraarylporphyrins (**2a** and **3a,b**) were used.

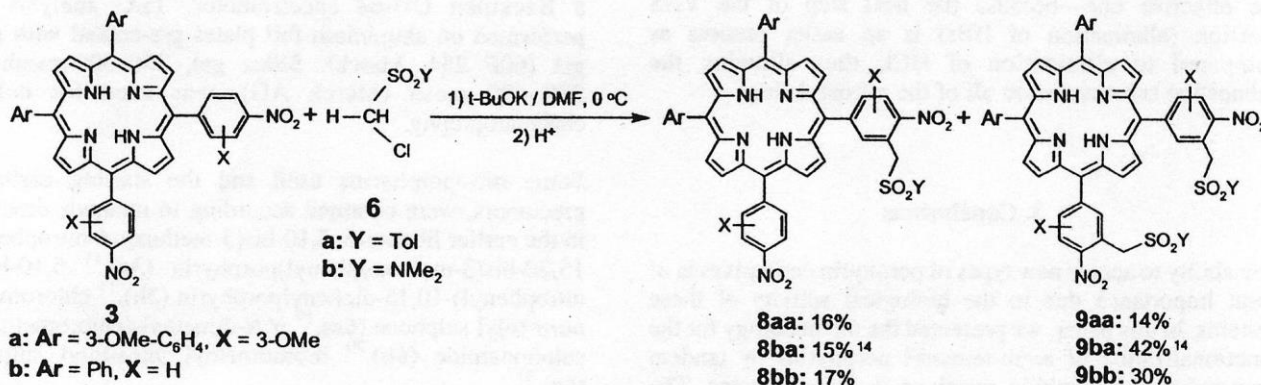
The nucleophilic substitution of hydrogen in unprotected mono-nitrated porphyrin, demonstrated herein for a more complicated model—5-(3-methoxy-4-nitrophenyl)-10,15,20-tris(3-methoxyphenyl)porphyrin (**2a**) (in the reaction with **6a**), leads to the desired product **7a** (containing three different substituents in one aryl ring), however with moderate yield (15%, Scheme 3).

The same reaction in porphyrins dinitrated on two neighbouring *meso*-aryl rings [5,10-bis(3-methoxy-4-nitrophenyl)- and 5,10-bis(4-nitrophenyl)-porphyrins, **3a** and **3b**] (Scheme 4) allows the possibility for synthesis of tetrasubstituted or even octasubstituted systems in fully-controlled transformations. Previously, we demonstrated this for the reaction of **3b** with chloromethyl *para*-tolyl sulphone (**6a**), leading to a mixture of products substituted in one or two of the *meso*-nitrophenyl rings, **8ba** and **9ba**.<sup>14</sup>

A more recent example of this reaction is that of **3b** with *N,N*-dimethyl-(chloromethane)sulphonamide **6b**. Thus, in the reaction with the above substrates, if performed in the presence of *t*-BuOK in DMF at  $0^\circ\text{C}$ , the substitution takes place mainly on the two nitrophenyl rings to give compound **9bb** as a major product in moderate yield (30%); accompanied by the monosubstituted derivative **8bb** (yield 17%). Analogously, in the reaction of dinitroporphyrin **3a** with chloromethyl *para*-tolyl sulphone (**6a**), under the same reaction conditions, a mixture of compounds **8aa** (16%) and **9aa** (14%) was obtained. The preparation of the above compounds is impossible to realize effectively by the alternative Rothmund and Adler–Longo method<sup>16</sup> (and its cross-condensation modifications<sup>17</sup>) or by the synthesis via dipyrromethane methodology.<sup>18</sup>

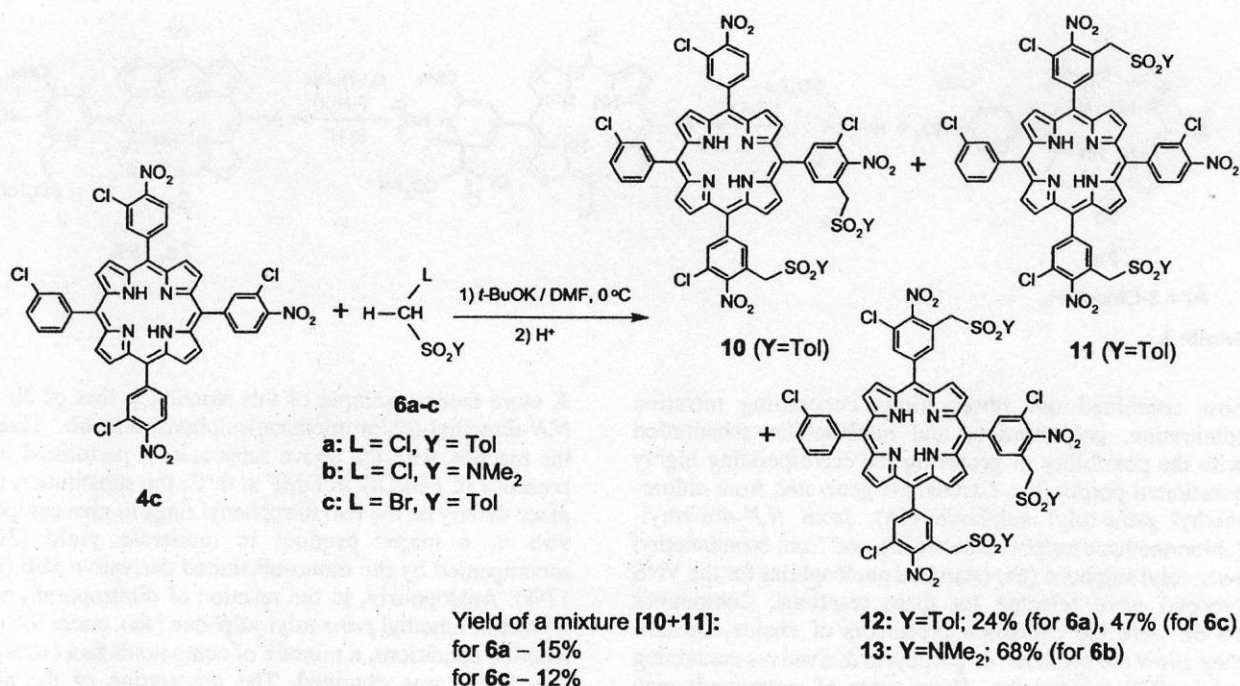
### 2.3. Substitution of hydrogen in trinitro- *meso*-tetra-arylporphyrins

We present the nucleophilic substitution of hydrogen reaction in this class of compounds for unprotected 5,10,15-tris(3-chloro-4-nitrophenyl)-20-(3-chlorophenyl)-porphyrin (**4c**). Attempts to prepare porphyrins possessing high degree of complexity were undertaken herein. We found that porphyrin **4c**, in the reaction with carbanion of  $\text{ClCH}_2\text{SO}_2\text{Tol}$  (**6a**), in *t*-BuOK/DMF system at  $0^\circ\text{C}$ , leads to a complicated mixture of three products: two inseparable disubstituted compounds (**10** and **11**;  $R_f=0.38$ , in  $\text{CHCl}_3$ ; total yield 15%), and **12** ( $R_f=0.21$ ; yield 24%). The disubstituted products **10/11** were identified by MS [the only molecular ion  $m/z=1222$  ( $M+H$ ) by the ESI method was detected] and confirmed by  $^1\text{H}$  NMR investigations (a broad signal originating from several diverse  $\text{CH}_3\text{-Tol}$  groups was observed at ca. 2.40 ppm). However, in this



Scheme 4.





Scheme 5.

case, the formation of considerable amounts of the product substituted on all of the *meso*-nitroaryl rings (12; 24%) was observed. In the similar process of 4c with sulphonamide 6b (with a prolonged reaction time) only one product was formed in high yield (13; 68%)—an unexpected outcome (Scheme 5).

The differentiation of the above reaction courses is not clear—possibly the bulkiness of the carbanion generated from  $\text{ClCH}_2\text{SO}_2\text{Tol}$  is crucial for this process, thus causing considerable steric hindrances when the carbanion approaches the porphyrin. One can suppose, that a leaving group can also play important role herein. Indeed, in the reaction of 4c with bromomethyl *para*-tolyl sulphone (6c), bearing an excellent leaving group (–Br), the yield was relatively higher (as compared to the case of very similar carbanion precursor 6a) to give mainly the trisubstituted product 12 (47%), accompanied with only a small amount of the mixture of 10 and 11 (Y=Tol; 12%).

Probably, both the above factors operate herein; however, in the latter case an every attack of carbanion moiety could be the effective one—because the next step of the VNS reaction (elimination of HBr) is an easier process as compared to elimination of HCl, thus allowing the exhaustive substitution on all of the nitroaryl rings.

### 3. Conclusions

The ability to access new types of porphyrin derivatives is of great importance due to the biological activity of these systems. In this paper, we presented the methodology for the functionalization of *meso*-tetraaryl porphyrins by tandem electrophilic/nucleophilic reactions in these systems. The

introduction, in a controlled process, of many Cl-, N-, O-, and C-substituents into the *meso*-aryl moieties, was demonstrated to give compounds bearing up to 10 functional groups. These compounds could be of higher hydrophilicity (or could be a precursors for such derivatives); hence may be of potential use as the photosensitizers in photodynamic therapy.

## 4. Experimental

### 4.1. General

<sup>1</sup>H NMR spectra were recorded with a Varian GEMINI-200 spectrometer operating at 200 MHz. Coupling constants *J* are expressed in hertz (Hz). Mass spectra were measured with an AMD 604 (AMD Intectra GmbH, Germany) spectrometer (electron impact and LSIMS methods) and MARINER (ESI-TOF) PerSeptive Biosystems spectrometer (ESI method); *m/z* intensity values for peaks are given as a % of relative intensity. UV/Vis spectra were measured with a Beckman DU-68 spectrometer. TLC analysis was performed on aluminium foil plates pre-coated with silica gel (60F 254, Merck). Silica gel, 200–300 mesh and 230–400 mesh (Merck AG), was used for column chromatography.

Some nitroporphyrins used and the starting carbanion precursors, were obtained according to methods described in the earlier literature: 5,10-bis(3-methoxy-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-methoxyphenyl)porphyrin (3a),<sup>11</sup> 5,10-bis(4-nitrophenyl)-10,15-diphenylporphyrin (3b),<sup>11</sup> chloromethyl *para*-tolyl sulphone (6a),<sup>19</sup> *N,N*-dimethyl-(chloromethane)-sulphonamide (6b),<sup>20</sup> bromomethyl *para*-tolyl sulphone (6c).<sup>21</sup>

All the porphyrin derivatives described herein were deep purple solids.

#### 4.2. 5-(3-Methoxy-4-nitrophenyl)-10,15,20-tris(3-methoxyphenyl)porphyrin (2a)

*meso*-Tetrakis(3-methoxyphenyl)porphyrin (1a; 50 mg, 0.068 mmol) was dissolved in dry  $\text{CHCl}_3$  (10 mL), and the solution was stirred under argon and cooled to ca. 0–2 °C. To this mixture nitric acid (310 mg, 0.2 mL,  $d=1.53$ ) was added via syringe. After 15 min, the next portion of  $\text{HNO}_3$  (0.2 mL) was added and the reaction was continued for 0.5 h (TLC monitoring). The reaction mixture was washed with water ( $2 \times 50$  mL) and dried with  $\text{MgSO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$ . After evaporating the solvent, the crude residue was chromatographed using a mixture of *n*-hexane/ $\text{CHCl}_3$  as eluent (1:5) to give: 5-(3-methoxy-4-nitrophenyl)-10,15,20-tris(3-methoxyphenyl)porphyrin (2a)—18 mg (34%) and 5,10-bis(3-methoxy-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-methoxyphenyl)porphyrin (3a)—6 mg (11%; for data see lit.<sup>11</sup>).

**Compound 2a.** Mp > 300 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=8.94$  (d,  $J=4.9$  Hz, 2H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.91 (s, 4H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.82 (d,  $J=4.9$  Hz, 2H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.29 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H, H-5 of  $\text{Ar}(\text{OCH}_3)(\text{NO}_2)$ ), 7.98 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H, H-2 of  $\text{Ar}(\text{OCH}_3)(\text{NO}_2)$ ), 7.94 (dd,  $J=8.2, 1.5$  Hz, 1H, H-6 of  $\text{Ar}(\text{OCH}_3)(\text{NO}_2)$ ), 7.84–7.14 (m, 12H, H-Ar), 3.99 (s, 9H,  $3 \times \text{OCH}_3$ ), 3.98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), –2.81 (broad s, 2H,  $2 \times \text{NH}$ ). UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}=645, 589.5, 551, 516, 420$  nm (Soret). MS (ESI):  $m/z$  (% rel. int.) = 783 (2), 782 (8), 781 (53), 780 (100) [isotopic  $\text{M}+\text{H}$ ]. HR-MS (ESI) calcd for  $\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ )—780.2822, found—780.2829.

#### 4.3. 5,10,15-Tris(3-methoxy-4-nitrophenyl)-20-(3-methoxyphenyl)porphyrin (4a)

*meso*-Tetrakis(3-methoxyphenyl)porphyrin (1a; 12 mg, 0.016 mmol) was dissolved in dry  $\text{CHCl}_3$  (5 mL), and the solution was stirred under argon and cooled to ca. 0–2 °C. To this mixture nitric acid (153 mg, 0.1 mL,  $d=1.53$ ) was added via syringe. After 0.5 h to 1 h (TLC monitoring), the reaction mixture was washed with water ( $4 \times 5$  mL) and dried with  $\text{MgSO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$ . After evaporating the solvent, the crude residue was chromatographed on preparative TLC (eluent:  $\text{CHCl}_3$ ) to give the fraction containing mainly 5,10,15-tris(3-methoxy-4-nitrophenyl)-20-(3-methoxyphenyl)porphyrin (4a)—4.5 mg (ca. 30%). An analytical sample was purified by several rechromatographies.

Mp > 300 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=9.05$  (d,  $J=4.8$  Hz, 2H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 9.03–8.84 (m, 6H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.30–8.20 (m, 3H, H-5 of  $\text{Ar}(\text{OCH}_3)(\text{NO}_2)$ ), 7.98–7.31 (m, 10H, H-Ar), 4.10–3.95 (m, 12H,  $4 \times \text{OCH}_3$ ), –2.78 (broad s, 2H,  $2 \times \text{NH}$ ). UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)=646$  (3.58), 590 (3.91), 550 (4.12), 515 (4.33), 421.5 nm (5.66, Soret). MS (EI):  $m/z$  (% rel. int.) = 872 (0.2), 871 (0.5), 870 (1.4), 869 (2.6) [isotopic  $\text{M}^+$ ], 44 (100,  $\text{CO}_2^+$ ). MS (ESI):  $m/z$  (% rel. int.) = 873 (1), 872 (10), 871 (48), 870 (100) [isotopic  $\text{M}+\text{H}$ ]. HR-MS (ESI) calcd for  $\text{C}_{48}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_{10}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )—870.2524, found—870.2444.

#### 4.4. 5,10,15-Tris(4-nitrophenyl)-20-phenylporphyrin (4b)

*meso*-Tetraphenylporphyrin (1b; 20 mg, 0.033 mmol) was dissolved in dry  $\text{CHCl}_3$  (5 mL), and the solution was stirred under argon at room temperature (ca. 5 min). To this mixture nitric acid (2.3 g, 1.5 mL,  $d=1.53$ ) was added via syringe. After 0.5 h the next portion of  $\text{HNO}_3$  (0.77 g, 1.5 mL) was added, and the reaction was continued for 0.5 h (TLC monitoring). The reaction mixture was washed with water ( $3 \times 50$  mL) and dried with  $\text{MgSO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$ . After evaporating the solvent, the crude residue was chromatographed using a mixture of  $\text{CHCl}_3$ /*n*-hexane as eluent (3:1) to give 5,10,15-tris(4-nitrophenyl)-20-phenylporphyrin (4b) as a main product, 6 mg (25%).

Mp > 300 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=8.94$ –8.73 (m, 8H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.71–8.53 and 8.45–8.36 ( $2 \times$  m, 12H, H-Ar( $\text{NO}_2$ )), 8.24–7.74 (m, 5H, H-Ph), –2.80 (broad s, 2H,  $2 \times \text{NH}$ ). UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)=647$  (2.95), 591.5 (3.18), 553 (3.35), 517.5 (3.65), 422.5 nm (4.80, Soret). MS (EI):  $m/z$  (% rel. int.) = 750 (0.5,  $\text{M}+\text{H}$ ), 749 (0.5,  $\text{M}^+$ ), 535 (1), 207 (6), 107 (22), 77 (40), 44 (100,  $\text{CO}_2^+$ ). LSIMS (+):  $m/z$  (% rel. int.) = 754 (0.2), 753 (0.3), 752 (0.6), 751 (1.2), 750 (2.8), 749 (1.9) [isotopic  $\text{M}^+$  and  $\text{M}+\text{H}$ ]. HR-MS (ESI) calcd for  $\text{C}_{44}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ )—750.2101, found—750.2098 (100%).

#### 4.5. 5,10,15-Tris(3-chloro-4-nitrophenyl)-20-(3-chlorophenyl)porphyrin (4c)

To 5,10,15,20-(3-chlorophenyl)porphyrin (1c; 51 mg, 0.068 mmol) 1.5 g of nitric acid (ca. 1.0 mL;  $d=1.53$ ) was added at room temperature and stirred for 4 min. Then,  $\text{CHCl}_3$  (10 mL) was added and it was poured onto ice water (30 mL). The organic layer was separated and washed with water ( $5 \times 10$  mL). After drying over  $\text{MgSO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$  and evaporation of the solvent the crude residue was chromatographed ( $\text{CHCl}_3$ /*n*-hexane; from 1:1 to 4:1, then with  $\text{CHCl}_3$ ) to give the starting 5,10,15,20-(3-chlorophenyl)porphyrin (1c)—6 mg (12%), 5-(3-chloro-4-nitrophenyl)-10,15,20-tris(3-chlorophenyl)porphyrin (2c)—12 mg (22%), 5,10-bis(3-chloro-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-chlorophenyl)porphyrin (3c)—15 mg (26%), 5,10,15-tris(3-chloro-4-nitrophenyl)-20-(3-chlorophenyl)porphyrin (4c)—15 mg (25%), and 5,10,15,20-tetrakis(3-chloro-4-nitrophenyl)porphyrin (5)—1.5 mg (2%).

Data for porphyrins 2c and 3c—see lit.<sup>11</sup>

##### 4.5.1. 5,10,15-Tris(3-chloro-4-nitrophenyl)-20-(3-chlorophenyl)porphyrin (4c). Mp > 300 °C. $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta=8.94$  (d,  $J=5.0$  Hz, 2H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.89–8.78 (m, 6H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.42 (s, 3H, H-2 of H-Ar(Cl)( $\text{NO}_2$ )), 8.34 (part of AB,  $J=8.2$  Hz, 3H, H-5 of H-Ar(Cl)( $\text{NO}_2$ )), 8.30–8.18 (m, 4H, H-Ar), 8.10 (apparent d,  $J=7.2$  Hz, 1H, H-4 of Ar-Cl), 7.84–7.68 (m, 2H, H-5 and H-6 of Ar-Cl), –2.90 (broad s, 2H,  $2 \times \text{NH}$ ). UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon)=645$  (3.26), 590 (3.70), 556.5 (3.75), 516 (4.15), 421.5 nm (5.36, Soret). LSIMS (+):  $m/z$  (% rel. int.) = 893 (0.7), 892 (2), 891 (2), 890 (5), 888 (8), 887 (5), 886 (5), 885 (3) [isotopic  $\text{M}^+$  and  $\text{M}+\text{H}$ ]. HR-LSIMS (+) calcd for  $\text{C}_{44}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_6^{35}\text{Cl}_3^{37}\text{Cl}$  ( $\text{M}^+$ )—887.0434, found—887.0358.



**4.5.2. 5,10,15,20-Tetrakis(3-chloro-4-nitrophenyl)porphyrin (5).** Mp > 300 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.89 (s, 8H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.42 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 4H, H-2 of H-Ar(Cl)(NO<sub>2</sub>)), 8.33 (part of AB,  $J$  = 8.2 Hz, 4H, H-5 of H-Ar(Cl)(NO<sub>2</sub>)), 8.27 (part of AB coupled with another proton,  $J$  = 8.2, 1.6 Hz, 4H, H-6 of Ar(Cl)(NO<sub>2</sub>)), -2.93 (broad s, 2H, 2×NH). UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 646.5 (3.68), 591 (3.96), 549 (4.03), 515.5 (4.35), 422.5 nm (5.47, Soret). LSIMS (+):  $m/z$  (% rel. int.) = 936 (0.4), 935 (0.5), 934 (0.5), 933 (1.4), 932 (1.2), 931 (0.2) [isotopic M+H]. MS (ESI):  $m/z$  (% rel. int.) = 938 (8), 937 (15), 936 (27), 935 (54), 934 (55), 933 (100), 932 (41), 931 (56) [isotopic M+H]. The molecular formula was confirmed by comparing the theoretical and experimental isotope patterns for the  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ion ( $\text{C}_{44}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_8\text{Cl}_4$ )—found to be identical within the experimental error limits.

#### 4.6. Reactions of porphyrins 2a and 3a with $\text{ClCH}_2\text{SO}_2\text{Tol}$

To a stirred solution of *t*-BuOK (30 mg, 0.27 mmol) in anhydrous DMF (6 mL, under argon), a solution of corresponding methoxyporphyrin (2a, 3a; 0.042 mmol) and chloromethyl *para*-tolyl sulphone (6a; 18 mg, 0.088 mmol) in DMF (3 mL) was added dropwise via syringe at 0 °C during ca. 10 min. After an additional 5 h of stirring at this temperature the mixture was poured into 3% HCl containing ice (100 mL). The precipitate was filtered, washed with water, and then dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (50 mL). After drying with anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and evaporation of the solvent, the crude products were purified by column chromatography or by preparative TLC (eluent:  $\text{CHCl}_3/n$ -hexane, 1:1). The yields of the pure products: 7a, 6 mg (15%)—from 2a; 8aa, 6.5 mg (16%), and 9aa, 6.6 mg (14%)—from 3a.

**4.6.1. 5-[3-Methoxy-4-nitro-5-(toluene-4-sulphonylmethyl)phenyl]-10,15,20-tris(3-methoxyphenyl)porphyrin (7a).** Mp > 300 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.06–8.88 (m, 8H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.00–7.32 (m, 18H, H-Ar), 4.72 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.15–3.98 (four lines, 12H, 4×OCH<sub>3</sub>), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), -2.89 (s, 2H, 2×NH). UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  = 644.5, 592, 555, 516, 414 nm (Soret). MS (ESI):  $m/z$  (% rel. int.) = 952 (3), 951 (6), 950 (21), 949 (67), and 948 (100) [isotopic M+H], 761 (5), 760 (14), 759 (29), 668 (1), 417 (11). HR-MS (ESI) calcd for  $\text{C}_{56}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$  (M+H)—948.3067, found—948.3129.

**4.6.2. 5-(3-Methoxy-4-nitrophenyl)-10-[(3-methoxy-4-nitro-5-(toluene-4-sulphonylmethyl)-phenyl]-15,20-bis(3-methoxyphenyl)porphyrin (8aa).** Mp > 300 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.10–8.72 (m, 8H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.27 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H-5 of H-Ar(NO<sub>2</sub>)), 7.99–7.60 and 7.42–7.30 (2×m, 16H, H-Ar), 4.72 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.08–3.99 (m, 12H, 4×OCH<sub>3</sub>), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), -2.85 (s, 2H, 2×NH). UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  = 644.5, 591, 552, 516, 421.5 nm (Soret). MS (ESI):  $m/z$  (% rel. int.) = 996 (2), 995 (12), 994 (57), and 993 (100) [isotopic M+H]. HR-MS (ESI) calcd for  $\text{C}_{56}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}$  (M+H)—993.2918, found—993.2929.

**4.6.3. 5,10-Bis[3-methoxy-4-nitro-5-(toluene-4-sulphonylmethyl)phenyl]-15,20-bis(3-methoxyphenyl)porphyrin (9aa).** Mp > 300 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.10–8.86 (m, 8H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.00–7.31 (m, 20H, H-Ar), 4.82

(s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 4.10–4.00 (m, 12H, 4×OCH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>), -2.85 (s, 2H, 2×NH). UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  = 644.5, 590.5, 553.5, 516, 413 nm (Soret). MS (ESI):  $m/z$  (% rel. int.) = 1164 (4), 1163 (16), 1162 (47), and 1161 (45) [isotopic M+H], 761 (4), 760 (33), 759 (100). HR-MS (ESI) calcd for  $\text{C}_{64}\text{H}_{53}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}_2$  (M+H)—1161.3163, found—1161.3500.

#### 4.7. Reaction of porphyrin 3b with $\text{ClCH}_2\text{SO}_2\text{NMe}_2$

*t*-BuOK (24 mg, 0.21 mmol) was dissolved in anhydrous DMF (2 mL). The solution was stirred under argon and cooled to 0 °C. To this mixture, a solution of 5,10-bis(4-nitrophenyl)-15,20-diphenylporphyrin (3b; 20 mg, 0.028 mmol) and *N,N*-dimethyl-(chloromethane)sulphonamide (6b; 17 mg, 0.11 mmol) in DMF (3 mL) was added via syringe (ca. 5 min). After an additional 2 h of stirring at this temperature (TLC monitoring), the mixture was poured into 3% HCl containing ice (50 mL). The precipitate was filtered, washed with water, and then dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (40 mL). After drying with anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and evaporation of the solvent, the residue was chromatographed (eluent:  $\text{CHCl}_3/n$ -hexane—2:1 to 3:1, then  $\text{CHCl}_3$ ) to give: 8bb (4 mg, 17%) and 9bb (8 mg, 30%).

**4.7.1. *N,N*-Dimethyl-*C*-(2-nitro-5-[10-(4-nitrophenyl)-15,20-diphenylporphyrin-5-yl]phenyl)-methanesulphonamide (8bb).** Mp > 300 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.97–8.81 (m, 8H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.79–8.34 (m, 7H, H-Ar(NO<sub>2</sub>)), 8.25–8.17 (m, 4H, H-Ph), 7.83–7.72 (m, 6H, H-Ph), 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.96 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -2.81 (s, 2H, 2×NH). UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  = 660.5, 595.5, 553, 516.5, 420 (Soret), 358 nm. MS (EI):  $m/z$  (% rel. int.) = 828 (1), 827 (1), 826 (3), 825 (5) [isotopic M<sup>+</sup>], 412 (13), 209 (6), 207 (21), 81 (48), 64 (100), 44 (63), 43 (85). HR-MS (ESI) calcd for  $\text{C}_{47}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$  (M+H)—826.2448, found—826.2462.

**4.7.2. Compound 9bb.** Mp > 300 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.98–8.82 (m, 8H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.54–8.33 (m, 6H, H-Ar(NO<sub>2</sub>)), 8.26–8.17 (m, 4H, H-Ph), 7.84–7.75 (m, 6H, H-Ph), 5.03 (s, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 2.96 (s, 12H, 2×N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -2.83 (s, 2H, 2×NH). UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  = 660.5, 609, 560, 516.5, 425.5 (Soret), 365.5, 356 nm. MS (EI):  $m/z$  (% rel. int.) = 947 (1, M+H), 946 (0.5, M<sup>+</sup>).

#### 4.8. Reactions of porphyrin 4c with $\text{ClCH}_2\text{SO}_2\text{Y}$ (Y = Tol, NMe<sub>2</sub>)

To a stirred solution of *t*-BuOK (26 mg, 0.24 mmol) in anhydrous DMF (3 mL, under argon), a solution of 5,10,15-tris(3-chloro-4-nitrophenyl)-20-(3-chlorophenyl)porphyrin (4c; 30 mg, 0.034 mmol) and the proper carbanion precursor (6a, 6b, or 6c; 0.11 mmol) in DMF (1 mL) was added dropwise via syringe at 0 °C during ca. 10 min. After an additional 2.5 h of stirring at this temperature the mixture was poured into 3% HCl containing ice (40 mL). The precipitate was filtered, washed with water, and then dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (40 mL). After drying with anhydrous  $\text{MgSO}_4$  and evaporation of the solvent, the residue was chromatographed (eluent:  $\text{CHCl}_3/n$ -hexane, 2:1), to give, respectively:

(1) a mixture of 10 and 11 (6.5 mg, 15%), and 12 (11 mg, 24%)—from 6a

- (2) a mixture of **10** and **11** (5 mg, 12%), and **12** (23 mg, 47%)—from **6c**  
 (3) **13** as the only product (29 mg, 68%)—from **6b**.

**4.8.1. Mixture of 5,10-bis[3-chloro-4-nitro-5-(toluene-4-sulphonylmethyl)phenyl]-15-(3-chloro-4-nitrophenyl)-20-(3-chlorophenyl)porphyrin (10) and 5,15-bis[3-chloro-4-nitro-5-(toluene-4-sulphonylmethyl)phenyl]-10-(3-chloro-4-nitrophenyl)-20-(3-chlorophenyl)porphyrin (11).**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =9.02–8.84 (m, 8H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.44–8.34, 8.25–8.08, 8.00–7.97, 7.89–7.66, and 7.46–7.33 (5×m, 19H, H-Ar), 4.71 (s, 4H,  $\text{CH}_2$  groups), ca. 2.41 (broad s, 6H,  $\text{CH}_3$  groups), –2.94 (broad s, 2H, NH groups). MS (ESI):  $m/z$  (% rel. int.)=1230 (7), 1229 (10), 1228 (20), 1227 (34), 1226 (65), 1225 (57), 1224 (100), 1223 (36), and 1222 (47) [isotopic M+H]. The molecular formula was confirmed by comparing the theoretical and experimental isotope patterns for the  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ion ( $\text{C}_{60}\text{H}_{40}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{Cl}_4\text{S}_2$ )—found to be identical within the experimental error limits.

**4.8.2. 5,10,15-Tris[3-chloro-4-nitro-5-(toluene-4-sulphonylmethyl)phenyl]-20-(3-chlorophenyl)porphyrin (12).** Mp >300 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =9.01–8.82 (m, 8H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.44–8.32 (broad s, 3H, H-2 of H-Ar(Cl)(NO<sub>2</sub>)), 8.27–8.06, 7.89–7.67, and 7.46–7.31 (3×m, 19H, H-Ar), 4.71 (s, 6H, 3× $\text{CH}_2$ ), 2.41 (s, 6H, 2× $\text{CH}_3$ ), 2.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), –2.90 and –2.94 (2×s, 2H, 2×NH). UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ )=646 (3.92), 589 (4.14), 550 (4.17), 516 (4.48), 422.5 nm (5.67, Soret). MS (ESI):  $m/z$  (% rel. int.)=1397 (2), 1396 (3), 1395 (4), 1394 (5.5), 1393 (6), 1392 (7), 1391 (4), and 1390 (3.5) [isotopic M+H]. The molecular formula was confirmed by comparing the theoretical and experimental isotope patterns for the  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ion ( $\text{C}_{68}\text{H}_{48}\text{N}_7\text{O}_{12}\text{Cl}_4\text{S}_3$ )—found to be identical within the experimental error limits.

**4.8.3. Compound 13.** Mp >300 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =9.00–8.85 (m, 8H,  $\text{H}^\beta$ -pyrrole), 8.56–8.35, 8.29–7.98, and 7.90–7.64 (3×m, 10H, H-Ar), 4.55 (s, 6H, 3× $\text{CH}_2$ ), 3.04–2.93 (m, 18H, 3×N( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>), –2.95 (broad s, 2H, 2×NH). UV/Vis ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ )=643.5 (3.97), 590.5 (4.12), 555.5 (4.16), 515 (4.42), 422.5 nm (5.54, Soret). MS (ESI):  $m/z$  (% rel. int.)=1257 (3), 1256 (5), 1255 (14), 1254 (25), 1253 (59), 1252 (52), 1251 (100), 1250 (27), and 1249 (45) [isotopic M+H]. HR-MS (ESI) calcd for  $\text{C}_{53}\text{H}_{45}\text{N}_{10}\text{O}_{12}\text{Cl}_4\text{S}_3$  (M+H)—1249.1135, found—1249.1152.

## References and notes

- The Porphyrin Handbook*; Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R.; Eds.; Academic: San Diego, CA, 2000; Vols. 1 and 13.
- (a) Hsi, R. A.; Rosenthal, D. I.; Glatstein, E. *Drugs* **1999**, *57*, 725–734. (b) Sternberg, E. D.; Dolphin, D.; Brückner, Ch. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4151–4202. (c) DeLaney, T. F.; Glatstein, E. *Compr. Ther.* **1988**, *14*, 43–55.
- Clausen, Ch.; Gryko, D. T.; Dabke, R. B.; Dontha, N.; Bocian, D. F.; Kuhr, W. G.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7363–7370; and refs. cited therein.
- (a) Imahori, H.; Hagiwara, K.; Aoki, M.; Akiyama, T.; Taniguchi, S.; Okada, T.; Shirakawa, M.; Sakata, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11771–11782. (b) Cheng, P.; Wilson, S. R.; Schuster, D. I. *Chem. Commun.* **1999**, 89–90. (c) Zheng, G.; Dougherty, T. J.; Pandey, R. K. *Chem. Commun.* **1999**, 2469–2470. (d) Lee, J.-Ch.; Kim, T.-Y.; Kang, S. H.; Shim, Y. K. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2001**, *22*, 257–258. (e) Ostrowski, S.; Mikus, A. *Mol. Divers.* **2003**, *6*, 315–321.
- (a) Lindsey, J. S.; Hsu, H. C.; Schreiman, I. C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4969–4970. (b) Lindsey, J. S.; Schreiman, I. C.; Hsu, H. C.; Kearney, P. C.; Marguerettaz, A. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 827–836.
- (a) Bartoli, G. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 109–115. (b) Mąkosza, M.; Wojciechowski, K. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1805–1816. (c) Kienzle, F. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 449–452. (d) Hamana, M.; Iwasaki, G.; Sacki, S. *Heterocycles* **1982**, *17*, 177–181.
- (a) Davis, R. B.; Pizzini, L. C. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1884–1888. (b) Kimura, M.; Obi, N.; Kawazoi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 452–458. (c) Danikiewicz, W.; Mąkosza, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1792. (d) Wróbel, Z.; Mąkosza, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5501–5514. (e) Wróbel, Z.; Mąkosza, M. *Synlett* **1993**, 597–598.
- Kruper, W. J., Jr.; Chamberlin, T. A.; Kochanny, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2753–2756.
- (a) Meng, G. G.; James, B. R.; Skov, K. A.; Korbelik, M. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1894–1909. (b) Matthews, S. E.; Pouton, C. W.; Threadgill, M. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1809–1811. (c) Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Neumann, M.; Brauer, H.-D.; Jori, G. *Photochem. Photobiol.* **2000**, *72*, 217–225.
- (a) Ostrowski, S.; Shim, Y. K. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2001**, *22*, 9–10. (b) Ostrowski, S.; Mikus, A.; Shim, Y. K.; Lee, J.-Ch.; Seo, E.-Y.; Lee, K.-I.; Olejnik, M. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1615–1626.
- Ostrowski, S.; Łopuszyńska, B. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 4101–4110.
- (a) Tsuchida, E.; Hasegawa, E.; Kanayama, T. *Macromolecules* **1978**, *11*, 947–955. (b) Thomas, D. W.; Martell, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1335–1343.
- (a) Ostrowski, S. *Abh. al-Yarmouk, Basic Sci. Eng.* **2003**, *12*, 523–539. (b) Ostrowski, S.; Mikus, A. *Molbank* **2003**, M329.
- Ostrowski, S.; Urbńska, N.; Mikus, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4373–4377.
- Dougherty, T. J. *Photochem. Photobiol.* **1993**, *58*, 895–900.
- (a) Rothemund, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 625–627; *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2912–2915. (b) Kim, J. B.; Adler, A. D.; Longo, F. R. In *The Porphyrins*; Dolphin, D., Ed.; Academic: New York, 1978; Vol. 1, pp 85–100.
- Lindsey, J. S. In *The Porphyrin Handbook*; Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R.; Eds.; Academic: San Diego, CA, 2000; Vol. 1, pp 45–118.
- Rao, P. D.; Dhanalekshmi, S.; Littler, B. J.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7323–7344.
- Mąkosza, M.; Danikiewicz, W.; Wojciechowski, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 711–715.
- Jakobsen, H. J.; Senning, A.; Kaae, S. *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 3031–3036.
- Mąkosza, M.; Goliński, J.; Baran, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1488–1494.



### 4.3

S. Ostrowski, **B. Łopuszyńska**, A. Mikus, „Structure Determination of Some Nitro-5,10,15,20-tetrakis(3-methoxyphenyl)porphyrins Using Simple NMR Techniques”, *Polish Journal of Chemistry*, **80**, 1209-1215 (2006).

(czasopismo z listy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego;  
lista filadelfijska)

PL ISSN 0137-5083

**POLISH  
JOURNAL  
OF CHEMISTRY**

**Volume 80 Number 7 July 2006**

Papers presented at the 1st Symposium on Nuclear  
Magnetic Resonance in Chemistry, Biology and Medicine  
(Warsaw, Poland, September 8–10, 2005)

Issue dedicated to honour Professor M. Witanowski

**Guest Editor**      **S. SZYMAŃSKI**

**Editor-in-Chief**   **Z. GALUS**

**Editors**            **B. BARANOWSKI**  
                             **K. WOJCIECHOWSKI**

**Editorial Board**  
E. Dutkiewicz (Poznań)  
B. Grzybowska-Świerkosz (Kraków)  
H. Kozłowski (Wrocław)  
M. Mąkosza (Warszawa)  
M. Mikołajczyk (Łódź)  
I.Z. Siemion (Wrocław)  
L. Sobczyk (Wrocław)  
J. Suwiński (Gliwice)

**International Advisory Board**  
N. M. Bikales (Livingston, NJ)  
J.-M. Lehn (Strasbourg)  
R. Parsons (Southampton)  
S. Trasatti (Milan)  
H.C. Van der Plas (Wageningen)

**POLISH CHEMICAL SOCIETY**

## Structure Determination of Some Nitro-5,10,15,20-tetrakis(3-methoxyphenyl)porphyrins Using Simple NMR Techniques\*

by S. Ostrowski<sup>1,2\*\*</sup>, B. Łopuszyńska<sup>1</sup> and A. Mikus<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Chemistry, University of Podlasie, ul. 3 Maja 54, 08-110 Siedlce, Poland

<sup>2</sup>Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences,  
ul. Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa, Poland

(Received January 7th, 2006; accepted April 26th, 2006)

The structures of some nitrosubstituted *meso*-tetraarylporphyrins were determined by a simple comparison of their <sup>1</sup>H NMR spectra, and confirmed by NOE experiments. On the basis of these investigations it was found that in the *meso*-tetraphenylporphyrin (*meso*-TPP) and its 3-methoxy, 3-methyl, and 3-chloro-substituted derivatives (in the *meso*-aryl rings), the electrophilic nitration occurred in position 4-.

**Key words:** *meso*-tetraarylporphyrins, nitration, <sup>1</sup>H NMR, nuclear Overhauser effect, chemical shift increments

The porphyrin system is present in well-known biological materials, *e.g.* chlorophyll, heme, vitamin B<sub>12</sub> [1]. Among others, it is embedded in many derivatives which are of significant importance due to their potential use as sensitizers in photodynamic therapy (PDT) [2], molecular-based multi-bit memory storage [3], electron-donor parts in artificial photosynthetic models [4], and bis-faced substituted building blocks [5].

Recently, the selective functionalization of the easily available "synthetic" *meso*-tetraphenylporphyrin (**1**; and its derivatives) has been described in several papers. For example, the electrophilic nitration of *meso*-tetraarylporphyrins was reported – which may lead to mono-substitution in the *para*-position of one of the *meso*-aryl rings (see Figure 1). This was observed for the first time by Kruper *et al.* [6], and similar results have been obtained by other groups [7] (also in our laboratory [8]).

\* Dedicated to Professor M. Witanowski on the occasion of his 70th birthday.

Presented at 1st Symposium on Nuclear Magnetic Resonance in Chemistry, Biology and Medicine, September 8–10, 2005, Warsaw, Poland.

\*\*Corresponding author: prof. S. Ostrowski, E-mail: stan@ap.siedlce.pl



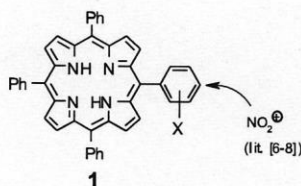


Figure 1.

## RESULTS AND DISCUSSION

In the case of *meso*-tetrakis(3-methoxyphenyl)porphyrin (**2**), a mono-nitration was also observed; and the outcome was interpreted as a formation of a mixture of two isomers [6]. For these products, the authors proposed the structures of 5-(3-methoxy-4-nitrophenyl)-10,15,20-tris(3-methoxyphenyl)porphyrin (**3**) and 5-(5-methoxy-2-nitrophenyl)-10,15,20-tris(3-methoxyphenyl)porphyrin (**4**) (see Figure 2). The above-mentioned compounds **3** and **4** were identified and characterized in a mixture of these derivatives, in which (according to the literature [6]) 5-(5-methoxy-2-nitrophenyl)-substituted porphyrin (**4**) prevailed.

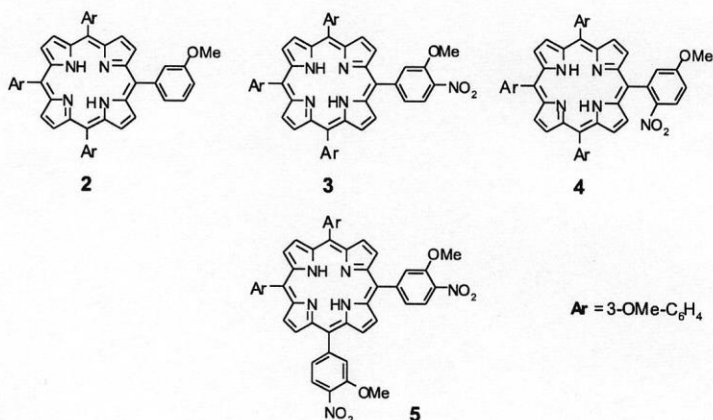


Figure 2.

Our observations are contradictory to these results, and some aspects need to be clarified herein. Unexpectedly, under similar reaction conditions ( $\text{HNO}_3$ ,  $d = 1.53$ ; in  $\text{CHCl}_3$ ,  $0-2^\circ\text{C}$ , *ca* 1 h), we obtained compound **3** as a major product (34%), and it was accompanied by some amounts of dinitrated moiety – 5,10-bis(3-methoxy-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-methoxyphenyl)porphyrin (**5**; 11%). We easily separated both products chromatographically, and the structure determination was rather a trivial problem.

The structures were elucidated by a simple comparison of the proton chemical shifts in the substrates and products, taking into consideration the influence of the substituents on the observed values. First of all, we noted that in the paper published in the *Journal of Organic Chemistry* [6], some mistakes were made, *e.g.*, it is rather difficult to explain the occurrence of extremely large coupling constant (above 14 Hz) in the 3-methoxy-4-nitrophenyl ring. These mistakes are probably due to the fact that  $^1\text{H}$  NMR analysis of the anticipated compounds **3** and **4** was done on the basis of the spectrum recorded for the mixture of both products, and not for the single isolated species.

It is known that chemical shifts of the *meso*-TPP appear in the following order:  $\delta_{(\text{H-2,6})} = 8.15$  ppm,  $\delta_{(\text{H-3,5})} = 7.70$  ppm and  $\delta_{(\text{H-4})} = 7.70$  ppm [9]. In the 3-OCH<sub>3</sub> derivative **2**, the signals  $\delta_{(\text{H-2})} = 7.78$  (d,  $J = 2.4$  Hz) and  $\delta_{(\text{H-5})} = 7.64$  (apparent t,  $J = 7.8$  Hz) were identified easily due to the characteristic coupling constants observed in the respective disubstituted ring. The two remaining signals (7.33 ppm and 7.81 ppm), according to the coupling patterns, can be assigned to H-4 and H-6 – in two possible ways. However, the *ortho*-substitution effect of OCH<sub>3</sub>,  $\Delta\nu_o(\text{OCH}_3)$ , calculated for H-2, equals to  $-0.37$  ppm in this case ( $8.15 \rightarrow 7.78$  ppm). Thus, the similar upfield *ortho*-shift should also be observed for H-4 ( $\delta_{(\text{H-4})} = 7.70 + (-0.37) = 7.33$  ppm). Indeed, the chemical shift of exactly 7.33 ppm was found in the spectrum, and it was assigned to H-4. Consequently, the signal  $\delta = 7.81$  ppm must have been originating from H-6.

On the basis of the above-given data we could calculate the increments for the OCH<sub>3</sub> group in the *ortho*-, *meta*-, and *para*- positions ( $\Delta\nu_{o/m/p}$ ) in the 3-methoxy substituted *meso*-aryl ring of the porphyrin system **2** (see Figure 3). Additionally, the introduction of the nitro group to this ring allowed us to calculate the *ortho*- and *meta*-effects of NO<sub>2</sub>. In this system, according to the coupling pattern, we found one isolated proton and two other protons situated mutually in *ortho*-relationship. Again, the signal of H-2 (7.96 ppm, d,  $J = 1.5$  Hz) was readily identified, as well as the considerably deshielded signal of H-5 (8.26 ppm, d,  $J = 8.0$  Hz; in the position *ortho*- to the NO<sub>2</sub> group). The assignment of the latter was possible, because in the case of the 4-NO<sub>2</sub>-substitution and of the 6-NO<sub>2</sub>-substitution, the *ortho*- effect always involves the H-5 proton. Taking into account that the *meta*-NO<sub>2</sub> effect concerns the H-2 proton in both possible structures **3** and **4**, we could write the equations as follows:

$$\Delta\nu_{ortho}(\text{NO}_2) = 8.26 - 7.64 = 0.62 \text{ ppm} \quad (1)$$

$$\Delta\nu_{meta}(\text{NO}_2) = 7.96 - 7.78 = 0.18 \text{ ppm} \quad (2)$$

Still, an open problem is an assignment of the substitution of the NO<sub>2</sub> group (position 4- versus position 6-). The calculations made for the 4-substitution led to  $\delta_{(\text{H-6})} = 7.81 + 0.18 = 7.99$  ppm (structure **3** in Figure 3). The alternative simulation gave:  $\delta_{(\text{H-4})} = 7.33 + 0.18 = 7.51$  ppm (structure **4**; in square brackets). These results clearly indicate that the NO<sub>2</sub> group must occupy position 4-.

Taking into account the increments obtained according to equations (1) and (2), we could perform a complete simulation of the chemical shifts assignment for both structures, 3 and 4. The calculations made for the 4-NO<sub>2</sub>-substitution revealed a good agreement of the chemical shift  $\delta_{(H-6)}$  and the one which was determined experimentally (deviation,  $\Delta = 0.07$  ppm); while in the case of the 6-NO<sub>2</sub>-substitution the deviation for  $\delta_{(H-4)}$  exceeds 0.40 ppm (see Figure 3). Thus, the latter assignment (suggested earlier in the literature [6]) must be incorrect.

The calculations made for *meso*-arylporphyrins, when using the increments published in the literature for substituted benzenes [10,11], show considerable deviations in some instances (up to 0.20–0.30 ppm). This might be due to the strong local "ring-current effects" generated by the [18 $\pi$ ]-electron porphyrin system, as well as by *meso*-aryl rings (Figure 4a), which may change considerably the electronic and magnetic situation herein. One example of the above mentioned effects is the abnormal upfield shift of the inner NH-proton signals (*ca*  $-2.80 \div -3.00$  ppm) [12]. Thus, for this specific class of aromatic compounds, the substituent increments should be determined separately using only a set of data for porphyrin derivatives. All the calculated parameters ( $\Delta\nu_{o/m/p}$ ) for the OCH<sub>3</sub> and NO<sub>2</sub> groups are listed in Table 1.

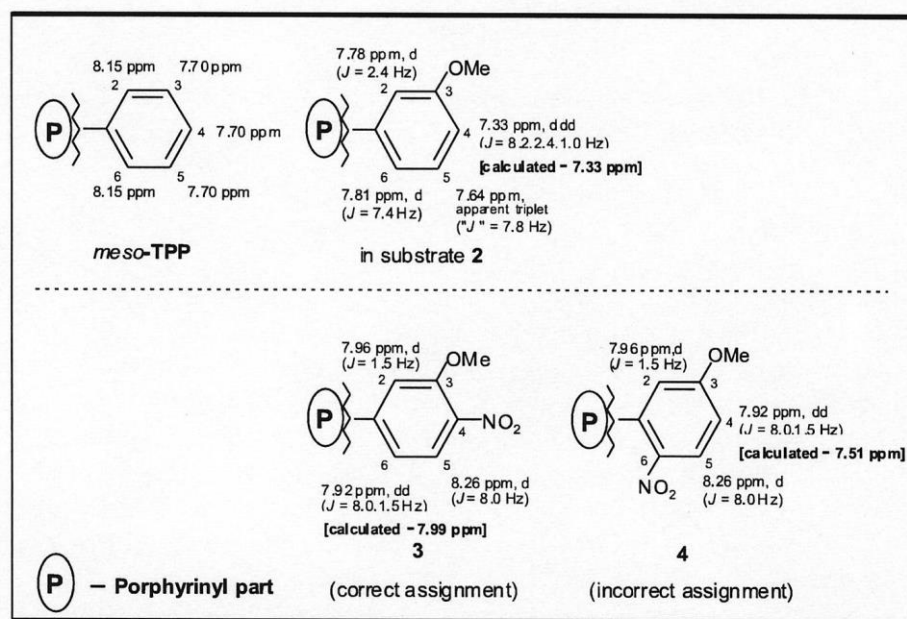


Figure 3.



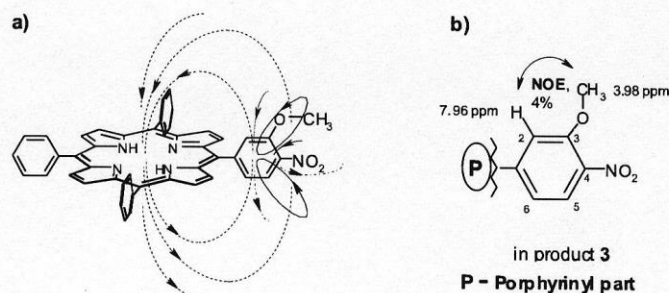


Figure 4.

**Table 1.** Chemical shifts and substituent increments ( $\Delta v$ ) in the *meso*-aryl rings of some *meso*-tetraarylporphyrin derivatives.

Porphyrin <sup>1)</sup>	Chemical shifts ( $\nu$ [ppm])					$\Delta v(\text{OCH}_3)$ and $\Delta v(\text{NO}_2)$		
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	$\Delta v_{ortho-}$	$\Delta v_{meta-}$	$\Delta v_{para-}$
<i>meso</i> -TPP (1)	8.15	7.70	7.70	7.70	8.15	—	—	—
(3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-P (2)	7.78	—	7.33	7.64	7.81	$\Delta v_o(\text{OCH}_3)$ -0.37 <sup>2)</sup>	$\Delta v_m(\text{OCH}_3)$ -0.06	$\Delta v_p(\text{OCH}_3)$ -0.34
(3-OCH <sub>3</sub> -4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )-P (3)	7.96	—	—	8.26	7.92	$\Delta v_d(\text{NO}_2)$ 0.62	$\Delta v_m(\text{NO}_2)$ 0.15 <sup>2)</sup>	$\Delta v_p(\text{NO}_2)$ —

<sup>1)</sup>P stands for porphyrinyl part; <sup>2)</sup>average values.

Our assignment of the structures was additionally confirmed by the nuclear Overhauser effect (NOE) measurements. Indeed, upon irradiation at  $\delta = 3.98$  ppm (OCH<sub>3</sub> group) the typical moderate enhancement (*ca* 4%) of the signal of H-2 was observed, while there was no enhancement of the signal at  $\delta = 7.92$  ppm (it must have originated from H-6, situated at a seven-bond distance from OCH<sub>3</sub>). Thus, these measurements also proved that the NO<sub>2</sub> group occupies position 4- (see Figure 4b). We think that the assignment presented in Ref. [6] is probably incorrect.

The same protocol was applied for the determination of some other structures of mononitro- and dinitrosubstituted *meso*-tetraarylporphyrins (unsubstituted, 3-chloro, and 3-methyl) reported in our earlier papers [13,14]. It was found that in all of the investigated instances the nitration occurred in position 4-.

## CONCLUSIONS

The nitro-compounds described in this paper are important intermediates in the synthesis of highly substituted and very attractive artificial porphyrins, the preparation of which from the corresponding aldehydes and pyrrole in a condensation process [15] is an extremely difficult or impossible task. In a number of our projects,

these intermediates have been used for further functionalization [4e,13,14,16]; thus, the structure determination of the title porphyrins was a crucial problem herein.

These structures were elucidated by a simple comparison of the  $^1\text{H}$  NMR spectra of the substrates and products, and confirmed by the NOE measurements. When carrying out the investigations, we calculated the increments  $\Delta\nu_{o/m/p}$  for the  $\text{OCH}_3$  and  $\text{NO}_2$  groups in this series of compounds. Currently, we are in the midst of preparing a set of increments for other substituents in this specific class of heteroaromatic compounds, and the results will be published soon.

## EXPERIMENTAL

$^1\text{H}$  NMR spectra were recorded at  $25^\circ\text{C}$  using  $\text{CDCl}_3$  as solvent (in 5 mm 88500-HP tubes) with a Varian GEMINI-200 spectrometer operating at 200.04 MHz. Sample concentrations were  $ca\ 15\ \text{mg}\times\text{mL}^{-1}$ . Chemical shifts are given in the  $\delta$  scale [ppm] and are referenced to the residual  $^1\text{H}$  signal of  $\text{CHCl}_3$  at 7.26 ppm. Coupling constants  $J$  are expressed in hertz [Hz]. The accuracy of the chemical shift and coupling constant measurements is  $\pm 0.001$  ppm and  $\pm 0.3$  Hz, respectively. The other experimental NMR parameters were as follows: spectral width – 4.5 kHz, data points – 32 K, pulse width – 8.6  $\mu\text{s}$ , acquisition time – 3.99 s, flip angle –  $10^\circ$ , digital resolution – 0.275 Hz. NOE experiments were performed with a Bruker AM-500 spectrometer, operating at 500.13 MHz. Sample concentration was  $ca\ 30\ \text{mg}\times\text{mL}^{-1}$ . The oxygen dissolved in the sample was removed by a series of freeze-pump-thaw cycles on a vacuum line. The synthesis of the nitro-porphyrins investigated was described in our previous papers [13,14], and a full chemical characterization of these compounds is given therein.

## REFERENCES

1. Kadish K.M., Smith K.M. and Guillard R., Eds.; In *The Porphyrin Handbook*, Academic Press: San Diego, CA, 2000; Vol. 1 and Vol. 13.
2. (a) Sternberg E.D., Dolphin D. and Brückner Ch., *Tetrahedron*, **54**, 4151 (1998); (b) Bourre L., Simonneaux G., Ferrand Y., Thibaut S., Lajat Y. and Patrice T., *J. Photochem. Photobiol. B*, **69**, 179 (2003); (c) Nyman E.S. and Hynninen P.H., *J. Photochem. Photobiol. B*, **73**, 1 (2004).
3. Wei L., Padmaja K., Youngblood W.J., Lysenko A.B., Lindsey J.S. and Bocian D.F., *J. Org. Chem.*, **69**, 1461 (2004); and refs. cited therein.
4. (a) Imahori H., Hagiwara K., Aoki M., Akiyama T., Taniguchi S., Okada T., Shirakawa M. and Sakata Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 11771 (1996); (b) Cheng P., Wilson S.R. and Schuster D.I., *Chem. Commun.*, 89 (1999); (c) Zheng G., Dougherty T.J. and Pandey R.K., *Chem. Commun.*, 2469 (1999); (d) Lee J.-Ch., Kim T.-Y., Kang S.H. and Shim Y.K., *Bull. Korean Chem. Soc.*, **22**, 257 (2001); (e) Ostrowski S. and Mikus A., *Mol. Divers.*, **6**, 315 (2003).
5. Ruzié Ch., Gueyrard D. and Boitrel B., *Tetrahedron Lett.*, **45**, 1713 (2004); and refs. cited therein.
6. Kruper W.J., Jr., Chamberlin T.A. and Kochanny M., *J. Org. Chem.*, **54**, 2753 (1989).
7. (a) Meng G.G., James B.R., Skov K.A. and Korbelik M., *Canadian J. Chem.*, **72**, 1894 (1994); (b) Matthews S.E., Pouton C.W. and Threadgill M.D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1809 (1995); (c) Faustino M.A.F., Neves M.G.P.M.S., Cavaleiro J.A.S., Neumann M., Brauer H.-D. and Jori G., *Photochem. Photobiol.*, **72**, 217 (2000).
8. (a) Ostrowski S. and Shim Y.K., *Bull. Korean Chem. Soc.*, **22**, 9 (2001); (b) Ostrowski S., Mikus A., Shim Y.K., Lee J.-Ch., Seo E.-Y., Lee K.-I. and Olejnik M., *Heterocycles*, **57**, 615 (2002).
9. Data from our laboratory (the spectrum was recorded in  $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz); see also: Fuhrhop J.-H. and Smith K.M., In *Porphyrins and Metalloporphyrins*; Smith K.M., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1975, p. 413.

10. Günther H., *NMR Spectroscopy. An Introduction*, John Wiley & Sons, Chichester – New York, 1980, p. 104.
11. Clerc P. and Simon S., In *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*; Boschke F.L., Fresenius W., Huber J.F.K., Pungor E., Rehnitz G.A., Simon W. and West Th.S., Eds.; Springer: Berlin, 1983, p. C120.
12. (a) Bookser B.C. and Bruice T.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4208 (1991); (b) *Ref. (9)*, p. 442.
13. (a) Ostrowski S., Mikus A. and Borkowska A., Proceedings of 7<sup>th</sup> International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, Basel, Switzerland, A002 (2003); (b) Ostrowski S. and Mikus A., *ibid.*, A003 (2003).
14. Ostrowski S. and Łopuszyńska B., *Synth. Commun.*, **33**, 4101 (2003).
15. (a) Rothmund P., *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 625 (1936); **63**, 267 (1941); (b) Adler A.D., Longo F.R., Finarelli J.D., Goldmacher J., Assour J. and Korsakoff L., *J. Org. Chem.*, **32**, 476 (1967); (c) Lindsey J.S., Schreiman I.C., Hsu H.C., Kearney P.C. and Marguerettaz A.M., *J. Org. Chem.*, **52**, 827 (1987).
16. Ostrowski S. and Mikus A., *Heterocycles*, **65**, 2339 (2005).



## 4.4

**B. Łopuszyńska, K. Piechocka, A. Mikus, S. Ostrysz, S. Ostrowski,**  
 „Synthesis of Highly Substituted Nitro/Halo-*meso*-tetraarylporphyrins by  
 Tandem Cyclocondensation / Aromatic Electrophilic Nitration Reactions”,  
*Macroheterocycles*, **6**, 245-250 (2013).

(czasopismo z listy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego;  
 lista filadelfijska)

ISSN 1998-9539

**Macroheterocycles**

Июль - октябрь 2013 Том 6 № 3

<http://macroheterocycles.isuct.ru/>

**In this issue**  
 papers by I. S. Antipin, I. I. Stoikova and co-authors on:  
 - Foto-switchable derivatives of thiacalix[4]arenes  
 pages 219 - 226  
 - Enantioselective recognition of amino acids by calix[4]arenes  
 pages 227 - 233

**Enantioselective recognition**

(cS,S) (D) (cS,R) (L)

Graph showing  $\Delta$  vs  $\lambda$ , nm

В номере:  
 статьи И. С. Антипина, И. И. Стойкова и соавторов:  
 о фотоперключаемых производных тиакаликс[4]аренов  
 страницы 219 - 226  
 об энантиоселективном распознавании аминокислот калекс[4]аренами  
 страницы 227 - 233

ISUCT Publishing

ISSN 1998-9539  
 9 771998 953388



## Synthesis of Highly Substituted Nitro/Halo-meso-tetraaryl-porphyrins by Tandem Cyclocondensation/Aromatic Electrophilic Nitration Reactions

Beata Łopuszyńska, Katarzyna Piechocka, Agnieszka Mikus, Sylwia Ostrysz, and Stanisław Ostrowski@

Institute of Chemistry, Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny w Siedlcach (formerly University of Podlasie), 08-110 Siedlce, Poland

@Corresponding author E-mail: stan@uph.edu.pl

*Synthesis of highly functionalized nitro/halo-5,10,15,20-tetraarylporphyrins is described. meso-Tetraphenylporphyrin derivatives (halo-substituted in meso-phenyl rings; with F, Cl, Br, and I), in the reaction with fuming yellow nitric acid ( $d = 1.52$ ), result in the formation of mono-, di-, tri-, and even tetranitro-substituted porphyrins (with summary yields of 28–81%), depending on the reaction temperature (0 °C to 5 °C or at r.t.), amounts of the acid used, and reaction time. In some cases moderate selectivity was observed. The starting halo-substituted meso-tetraarylporphyrins were prepared in the cyclocondensation reaction of pyrrole with the respective aromatic aldehydes (usually carried out according to known procedures). By this route, the preparation of the synthetic porphyrins (bearing up to ten halo-/nitro-substituents) was demonstrated.*

**Keywords:** Porphyrins, cyclocondensation, electrophilic nitration, halogens.

## Синтез высокозамещенных нитро/гало-мезо-тетраарил-порфиринов путём тандемных реакций циклоконденсации и ароматического электрофильного нитрования

Б. Лопушинская, К. Пехоцка, А. Микус, С. Острыш, С. Островский@

Институт химии, Природно-гуманитарный университет в Седльцах, 08-110 Седльце, Польша

@E-mail: stan@uph.edu.pl

*Описан синтез высоко функционализированных нитро/гало-5,10,15,20-тетраарилпорфиринов. При взаимодействии галогенпроизводных мезо-тетрафенилпорфирина (F, Cl, Br и I замещенные фенильные кольца) с дымящей азотной кислотой ( $d = 1.52$ ) образуются моно-, ди-, три- и даже тетранитрозамещенные порфирины (с суммарным выходом 28–81%) в зависимости от количества используемой кислоты, времени и температуры проведения реакции (0–5 °C или комнатная температура). В некоторых случаях наблюдалась умеренная селективность. Исходные галоген-замещенные мезо-тетраарилпорфирины были получены реакцией циклоконденсации пиррола с соответствующим ароматическим альдегидом, часто по известной методике. Таким образом, была показана возможность получения синтетических порфиринов, имеющих в своём составе до десяти галогено/нитро-заместителей.*

**Ключевые слова:** Порфирины, циклоконденсация, электрофильное нитрование, галогены.



## Introduction

Porphyrins are intensively studied in recent years.<sup>[1]</sup> These systems are present in well-known biological materials (e.g. chlorophyll, heme, vitamin B<sub>12</sub>).<sup>[2]</sup> From the synthetic point of view, the selective functionalization of readily available meso-tetraarylporphyrins is of significant importance due to their potential use as sensitizers in photodynamic cancer therapy (PDT),<sup>[3]</sup> molecular-based multi-bit memory storage,<sup>[4]</sup> electron-donor parts in artificial photosynthetic models,<sup>[5]</sup> etc.. For example, from this process, the hydrophobic moieties can be transformed into the hydrophilic compounds. The latter, as such, being soluble in physiological milieu, may be considered as potential PDT agents.

We present herein a synthesis of a series of poly-substituted halo/nitro-meso-tetraarylporphyrins. The first substituents (in this case, halogens) were introduced to the system due to one-step cyclocondensation of pyrrole with the corresponding aromatic aldehydes. The above macrocyclization usually was realized according to known procedures. Introduction of the next substituent(s) (one or more NO<sub>2</sub> groups) was achieved by the direct electrophilic nitration of the system.

## Experimental

<sup>1</sup>H NMR spectra were recorded with a Varian MR-400 spectrometer operating at 400 MHz. Coupling constants *J* are expressed in hertz [Hz]. Mass spectra were measured with a MARINER (ESI-TOF) PerSeptive Biosystems spectrometer (ESI method), GCT Premier (Waters, FD-TOF) spectrometer (FD method), and 4000 Q-TRAP (Applied Biosystems) spectrometer (APPI-photospray method); *m/z* intensity values for peaks are given as % of relative intensity. UV-Vis spectra were measured with a Beckman DU-68 spectrophotometer and Metertech SP-8001 spectrophotometer. TLC analysis was performed on aluminum foil plates pre-coated with silica gel (60 F-254, Merck AG). The products synthesized were isolated by column chromatography (silica gel, 230–400 mesh; Merck AG).

The starting 5,10,15,20-tetraarylporphyrins used were prepared from pyrrole and the corresponding benzaldehyde derivatives by the method described earlier for *m*-TPP:<sup>[6]</sup> 5,10,15,20-tetrakis(3-fluorophenyl)porphyrin (**1a**, 37 %), 5,10,15,20-tetrakis(3-bromophenyl)porphyrin (**1b**, 51 %), 5,10,15,20-tetrakis(3-iodophenyl)porphyrin (**1c**, 42 %), 5,10,15,20-tetrakis(2,6-dichlorophenyl)porphyrin (**7**, 34 %; according to modified procedure<sup>[7]</sup>).

They have already been described in the previous literature: (**1a-c**,<sup>[8]</sup> **7**<sup>[7,9]</sup>). Herein, their <sup>1</sup>H NMR data were given for more detailed characterization.

**5,10,15,20-Tetrakis(3-fluorophenyl)porphyrin (1a).** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ<sub>H</sub> ppm: 8.86 (s, 8H, H<sup>β</sup>-pyrrole), 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H, H-6 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.95 (d, *J*<sub>H-F</sub> = 9.2 Hz, 4H, H-2 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.73 (apparent q, *J*<sub>1</sub>+*J*<sub>2</sub>+*J*<sub>3</sub> = 22.0 Hz, 4H, H-5 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.52 (apparent td, "*J*" = ca 8.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.0 Hz, 4H, H-4 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), -2.91 (s, 2H, 2×NH).

**5,10,15,20-Tetrakis(3-bromophenyl)porphyrin (1b).** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ<sub>H</sub> ppm: 8.86 (s, 8H, H<sup>β</sup>-pyrrole), 8.38 (s, 4H, H-2 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H, H-6 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 7.95 (d, *J* = ca 8.0 Hz, 4H, H-4 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 7.64 (apparent t, *J* = 7.6 Hz, 4H, H-5 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), -2.92 (s, 2H, 2×NH).

**5,10,15,20-Tetrakis(3-iodophenyl)porphyrin (1c).** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ<sub>H</sub> ppm: 8.86 (s, 8H, H<sup>β</sup>-pyrrole), 8.59 (s, 4H, H-2 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>I), 8.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H, H-6 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>I), 8.15

(d, *J* = 8.0 Hz, 4H, H-4 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>I), 7.50 (apparent t, *J* = 7.6 Hz, 4H, H-5 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>I), -2.92 (s, 2H, 2×NH).

**5,10,15,20-Tetrakis(2,6-dichlorophenyl)porphyrin (7).** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ<sub>H</sub> ppm: 8.67 (s, 8H, H<sup>β</sup>-pyrrole), 7.79 (part A<sub>2</sub> of A<sub>2</sub>B, *I*/*J* = 8.3 Hz, 8H, H-3 and H-5 of C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>), 7.70 (part B of A<sub>2</sub>B, *I*/*J* = 8.3 Hz, 4H, H-4 of C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>), -2.52 (s, 2H, 2×NH).

**Nitration of 5,10,15,20-tetrakis(3-fluorophenyl)porphyrin (1a).** 5,10,15,20-Tetrakis(3-fluorophenyl)porphyrin (**1a**; 80 mg, 0.12 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (24 ml), and the solution was stirred under argon and cooled to 0–5°C. To this mixture, yellow nitric acid (*d* = 1.52 g/ml; 0.8 ml, 19.30 mmol) in CHCl<sub>3</sub> (4 ml) was added in one portion (via syringe). The reaction was continued for 10 min, then the mixture was poured onto water (40 ml). The organic layer was separated, washed with water (3×40 ml), and dried with MgSO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. After evaporating the solvent, the products were isolated by column chromatography (eluent: a gradient mixture of CHCl<sub>3</sub>/*n*-hexane – 1:1, 2:1, 3:1) to give: 5-(3-fluoro-4-nitrophenyl)-10,15,20-tris(3-fluorophenyl)porphyrin (**2a**; 29.9 mg, 34 %), mixture of 5,10-bis(3-fluoro-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-fluorophenyl)porphyrin and 5,15-bis(3-fluoro-4-nitrophenyl)-10,20-bis(3-fluorophenyl)porphyrin (**3a** and **4a**; 8.4 mg, 9 %), 5,10,15-tris(3-fluoro-4-nitrophenyl)-20-(3-fluorophenyl)porphyrin (**5a**; 7.9 mg, 8 %), and 5,10,15,20-tetrakis(3-fluoro-4-nitrophenyl)porphyrin (**6a**; 15.6 mg, 15 %).

Several times repeated column chromatography of the mixture of 5,10-bis(3-fluoro-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-fluorophenyl)porphyrin (**3a**) and 5,15-bis(3-fluoro-4-nitrophenyl)-10,20-bis(3-fluorophenyl)porphyrin (**4a**) gave small amounts of the analytically pure sample of **3a** (for its full characterization).

**5-(3-Fluoro-4-nitrophenyl)-10,15,20-tris(3-fluorophenyl)porphyrin (2a).** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ<sub>H</sub> ppm: 8.91 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, H<sup>β</sup>-pyrrole), 8.87 (s, 4H, H<sup>β</sup>-pyrrole), 8.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, H<sup>β</sup>-pyrrole), 8.48 (apparent t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5 of C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(NO<sub>2</sub>)F), 8.17 (d, *J*<sub>H-F</sub> = 11.3 Hz, 1H, H-2 of C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(NO<sub>2</sub>)F), 8.17 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-6 of C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(NO<sub>2</sub>)F), 8.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, H-6 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.93 (d, *J*<sub>H-F</sub> = 9.2 Hz, 3H, H-2 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.74 (apparent q, *J*<sub>1</sub>+*J*<sub>2</sub>+*J*<sub>3</sub> = 21.7 Hz, 3H, H-5 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.54 (apparent td, "*J*" = ca 8.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.5 Hz, 3H, H-4 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), -2.87 (s, 2H, 2×NH). UV-vis (CHCl<sub>3</sub>) λ<sub>max</sub> nm (log ε): 647.5 (3.19), 594 (3.26), 551.5 (3.36), 515 (3.77), 418.5 (5.03, Soret), 369 (4.03). *m/z* (FD) (%): 734 (7), 733 (21), 732 (57), 731 (100) [isotope M<sup>+</sup>]. HR-MS (FD) found: 731.1938. C<sub>44</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>F<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) requires 731.1944.

**5,10-Bis(3-fluoro-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-fluorophenyl)porphyrin (3a).** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ<sub>H</sub> ppm: 8.93 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H, H<sup>β</sup>-pyrrole), 8.89 (s, 2H, H<sup>β</sup>-pyrrole), 8.85 (s, 2H, H<sup>β</sup>-pyrrole), 8.81 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H, H<sup>β</sup>-pyrrole), 8.49 (apparent t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-5 of C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(NO<sub>2</sub>)F), 8.17 (d, *J*<sub>H-F</sub> = 10.7 Hz, 2H, H-2 of C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(NO<sub>2</sub>)F), 8.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-6 of C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(NO<sub>2</sub>)F), 7.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-6 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.93 (d, *J*<sub>H-F</sub> = 9.1 Hz, 2H, H-2 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.79–7.69 (m, 2H, H-5 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.55 (apparent td, "*J*" = ca 8.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.1 Hz, 2H, H-4 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), -2.88 (s, 2H, 2×NH). UV-vis (CHCl<sub>3</sub>) λ<sub>max</sub> nm (log ε): 646.5 (3.19), 591.5 (3.62), 555.5 (3.75), 514 (4.09), 420 (5.29, Soret). *m/z* (ESI) (%): 779 (23), 778 (50), 777 (100) [isotope (M+H)<sup>+</sup>].

**5,10,15-Tris(3-fluoro-4-nitrophenyl)-20-(3-fluorophenyl)porphyrin (5a).** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ<sub>H</sub> ppm: 8.89 (s, 4H, H<sup>β</sup>-pyrrole), 8.86 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, H<sup>β</sup>-pyrrole), 8.83 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, H<sup>β</sup>-pyrrole), 8.51 (apparent t, *J* = 7.9 Hz, 3H, H-5 of C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(NO<sub>2</sub>)F), 8.17 (d, *J*<sub>H-F</sub> = 10.6 Hz, 3H, H-2 of C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(NO<sub>2</sub>)F), 8.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H, H-6 of C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(NO<sub>2</sub>)F), 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-6 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.62 (apparent d, "*J*" = ca 9.1 Hz, 1H, H-2 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.51 (apparent q, *J*<sub>1</sub>+*J*<sub>2</sub>+*J*<sub>3</sub> = 21.4 Hz, 1H, H-5 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.33 (apparent td, "*J*" = ca 8.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-4 of C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), -2.91 (s, 2H, 2×NH). UV-vis (CHCl<sub>3</sub>) λ<sub>max</sub> nm (log ε): 589 (3.39), 549 (4.03), 513.5 (3.39), 422 (5.21, Soret). *m/z* (ESI) (%): 825 (9), 824 (22), 823 (55), 822 (100) [isotope (M+H)<sup>+</sup>].

**5,10,15,20-Tetrakis(3-fluoro-4-nitrophenyl)porphyrin (6a).** <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ<sub>H</sub> ppm: 8.86 (s, 8H, H<sup>β</sup>-pyrrole),

8.54–8.46 (m, 4H, H-5 of  $C_6H_3(NO_2)F$ ), 8.23–8.11 (m, 8H, H-2 and H-6 of  $C_6H_3(NO_2)F$ ), -2.84 (s, 2H,  $2 \times NH$ ).  $m/z$  (ESI) (%): 869 (21), 868 (62), 867 (100) [isotope  $(M+H)^+$ ].

**Nitration of 5,10,15,20-tetrakis(3-bromophenyl)porphyrin (1b).** 5,10,15,20-Tetrakis(3-bromophenyl)porphyrin (**1b**; 100 mg, 0.107 mmol) was dissolved in  $CHCl_3$  (46 ml), and the solution was stirred under argon and cooled to 0–5 °C. To this mixture, yellow nitric acid ( $d = 1.52$  g/ml; 0.8 ml, 19.30 mmol) was added dropwise via syringe during ca 5 min. The reaction was continued for 30 min, then the mixture was poured onto water (30 ml). The organic layer was separated, washed with water ( $3 \times 40$  ml), and dried with  $MgSO_4/Na_2CO_3$ . After evaporating the solvent, the products were isolated by column chromatography (eluent: a gradient mixture of  $CHCl_3/n$ -hexane – 1:1, 2:1, 3:1,  $CHCl_3$ ) to give: 5-(3-bromo-4-nitrophenyl)-10,15,20-tris(3-bromophenyl)porphyrin (**2b**; 7.5 mg, 7 %), mixture of 5,10-bis(3-bromo-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-bromophenyl)porphyrin and 5,15-bis(3-bromo-4-nitrophenyl)-10,20-bis(3-bromophenyl)porphyrin (**3b** and **4b**; 24.5 mg, 22 %), 5,10,15-tris(3-bromo-4-nitrophenyl)-20-(3-bromophenyl)porphyrin (**5b**; 11.7 mg, 10 %), and 5,10,15,20-tetrakis(3-bromo-4-nitrophenyl)porphyrin (**6b**; 8.5 mg, 7 %).

From the mixture of 5,10-bis(3-bromo-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-bromophenyl)porphyrin (**3b**) and 5,15-bis(3-bromo-4-nitrophenyl)-10,20-bis(3-bromophenyl)porphyrin (**4b**) small amounts of the analytically pure samples of both products were isolated, via repeated chromatography on preparative TLC plates (silica gel 60  $F_{254}$ , 2 mm), and they were fully characterized.

When the reaction time was shortened to 8 min, 5-(3-bromo-4-nitrophenyl)-10,15,20-tris(3-bromophenyl)porphyrin (**2b**) was obtained as the main product (67 %). Additionally, small amounts of 5,10-bis(3-bromo-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-bromophenyl)porphyrin (**3b**; 3 %) were isolated.

**5-(3-Bromo-4-nitrophenyl)-10,15,20-tris(3-bromophenyl)porphyrin (2b).**  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta_H$  ppm: 8.91 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.87 (s, 4H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.80 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), ca 8.60 (s, 1H, H-2 of  $C_6H_3(NO_2)Br$ ), 8.37 (s, 3H, H-2 of  $C_6H_4Br$ ), 8.31 and 8.28 (AB,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-6 and H-5 of  $C_6H_3(NO_2)Br$ ), 8.15 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H, H-6 of  $C_6H_4Br$ ), 7.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 3H, H-4 of  $C_6H_4Br$ ), 7.65 (apparent t,  $J = 7.7$  Hz, 3H, H-5 of  $C_6H_4Br$ ), -2.90 (s, 2H,  $2 \times NH$ ). UV-vis ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ): 645.5 (3.42), 589 (3.51), 551 (3.57), 516 (3.87), 420 (5.10, Soret).  $m/z$  (APPI(+)-photospray) (%): 982 (3), 981 (9), 980 (23), 979 (31), 978 (64), 977 (46), 976 (100), 975 (34), 974 (66), 973 (9), 972 (15) [isotope  $(M+H)^+$ ]. HR-MS (ESI) found: 971.8862.  $C_{44}H_{26}N_5O_2Br_4$  ( $M+H$ ) requires 971.8820.

**5,10-Bis(3-bromo-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-bromophenyl)porphyrin (3b).**  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta_H$  ppm: 8.93 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.89 (s, 2H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.86 (s, 2H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.82 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.62 (s, 2H, H-2 of  $C_6H_3(NO_2)Br$ ), 8.37 (s, 2H, H-2 of  $C_6H_4Br$ ), 8.30 and 8.29 (AB,  $J = 8.5$  Hz, 4H, H-6 and H-5 of  $C_6H_3(NO_2)Br$ ), 8.15 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, H-6 of  $C_6H_4Br$ ), 7.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H-4 of  $C_6H_4Br$ ), 7.66 (apparent t,  $J = 7.8$  Hz, 2H, H-5 of  $C_6H_4Br$ ), -2.90 (s, 2H,  $2 \times NH$ ). UV-vis ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ): 646.5 (3.36), 591 (3.74), 551.5 (3.82), 516 (4.23), 422.5 (5.45, Soret).  $m/z$  (APPI(+)-photospray) (%): 1026 (11), 1025 (28), 1024 (39), 1023 (78), 1022 (55), 1021 (100), 1020 (41), 1019 (73), 1018 (11), 1017 (20) [isotope  $(M+H)^+$ ]. The molecular formula was confirmed by comparing the theoretical and experimental isotope patterns for the  $(M+H)^+$  ion ( $C_{44}H_{25}N_6O_4Br_4$ ) – found to be identical within the experimental error limits.  $m/z$  (FD) (%): 1025 (11), 1024 (24), 1023 (41), 1022 (77), 1021 (50), 1020 (100), 1019 (41), 1018 (67), 1017 (7), 1016 (15) [isotope  $M^+$ ]. HR-MS (FD) found: 1015.8265.  $C_{44}H_{24}N_6O_4Br_4$  ( $M^+$ ) requires 1015.8292.

**5,15-Bis(3-bromo-4-nitrophenyl)-10,20-bis(3-bromophenyl)porphyrin (4b).**  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta_H$  ppm: 8.92 (d,  $J = 4.6$  Hz, 4H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.82 (d,  $J = 4.6$  Hz, 4H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.62 (s, 2H, H-2 of  $C_6H_3(NO_2)Br$ ), 8.37 (s, 2H, H-2 of  $C_6H_4Br$ ),

8.31 and 8.28 (AB,  $J = 8.6$  Hz, 4H, H-6 and H-5 of  $C_6H_3(NO_2)Br$ ), 8.15 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H, H-6 of  $C_6H_4Br$ ), 7.98 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-4 of  $C_6H_4Br$ ), 7.66 (apparent t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, H-5 of  $C_6H_4Br$ ), -2.90 (s, 2H,  $2 \times NH$ ). UV-vis ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ): 645.5 (3.46), 590 (3.77), 552 (3.87), 515.5 (4.27), 421 (5.52, Soret).  $m/z$  (FD) (%): 1025 (5), 1024 (31), 1023 (18), 1022 (65), 1021 (32), 1020 (100), 1019 (23), 1018 (53), 1017 (6), 1016 (24) [isotope  $M^+$ ]. The molecular formula was confirmed by comparing the theoretical and experimental isotope patterns for the  $[M+H]^+$  ion ( $C_{44}H_{24}N_6O_4Br_4$ ) – found to be identical within the experimental error limits.

**5,10,15-Tris(3-bromo-4-nitrophenyl)-20-(3-bromophenyl)porphyrin (5b).**  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta_H$  ppm: 8.94 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.87 (s, 4H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.84 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.61 (s, 3H, H-2 of  $C_6H_3(NO_2)Br$ ), 8.37 (s, 1H, H-2 of  $C_6H_4Br$ ), 8.31 and 8.30 (AB,  $J = ca$  8.6 Hz, 6H, H-6 and H-5 of  $C_6H_3(NO_2)Br$ ), 8.15 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-6 of  $C_6H_4Br$ ), 8.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-4 of  $C_6H_4Br$ ), 7.68 (apparent t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-5 of  $C_6H_4Br$ ), -2.91 (s, 2H,  $2 \times NH$ ). UV-vis ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ): 645.5 (3.03), 590 (3.52), 550 (3.55), 515.5 (4.00), 423 (5.21, Soret).  $m/z$  (APPI(+)-photospray) (%): 1071 (11), 1070 (26), 1069 (38), 1068 (78), 1067 (52), 1066 (100), 1065 (35), 1064 (66), 1063 (11), 1062 (18) [isotope  $(M+H)^+$ ]. The molecular formula was confirmed by comparing the theoretical and experimental isotope patterns for the  $[M+H]^+$  ion ( $C_{44}H_{24}N_7O_6Br_4$ ) – found to be identical within the experimental error limits.

**5,10,15,20-Tetrakis(3-bromo-4-nitrophenyl)porphyrin (6b).**  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta_H$  ppm: 8.88 (s, 8H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.60 (s, 4H, H-2 of  $C_6H_3(NO_2)Br$ ), 8.30 and 8.29 (AB,  $J = ca$  9.0 Hz, 8H, H-6 and H-5 of  $C_6H_3(NO_2)Br$ ), -2.93 (s, 2H,  $2 \times NH$ ). UV-vis ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ): 644.5 (3.43), 590 (3.84), 551 (3.93), 516 (4.31), 422.5 (5.50, Soret).  $m/z$  (APPI(-)-photospray) (%): 1114 (14), 1113 (29), 1112 (41), 1111 (77), 1110 (65), 1109 (100), 1108 (46), 1107 (64), 1105 (16) [isotope  $(M-H)^+$ ]. The molecular formula was confirmed by comparing the theoretical and experimental isotope patterns for the  $[M-H]^+$  ion ( $C_{44}H_{21}N_8O_8Br_4$ ) – found to be identical within the experimental error limits.

**Nitration of 5,10,15,20-tetrakis(3-iodophenyl)porphyrin (1c).** The reaction was carried out according to the procedure applied for **1b** (**1c**: 80 mg, 0.072 mmol;  $CHCl_3$ : 40 ml;  $HNO_3$ : 0.8 ml, 19.30 mmol; 0–5 °C; reaction time: 30 min; TLC monitoring). The products were isolated by column chromatography using a gradient mixture of  $CHCl_3/n$ -hexane (2:1; 3:1; 4:1) to give: 5-(3-iodo-4-nitrophenyl)-10,15,20-tris(3-iodophenyl)porphyrin (**2c**; 26 mg, 31 %), mixture of 5,10-bis(3-iodo-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-iodophenyl)porphyrin and 5,15-bis(3-iodo-4-nitrophenyl)-10,20-bis(3-iodophenyl)porphyrin (**3c** and **4c**; 20.9 mg, 24 %), 5,10,15-tris(3-iodo-4-nitrophenyl)-20-(3-iodophenyl)porphyrin (**5c**; 4.5 mg, 5 %), and 5,10,15,20-tetrakis(3-iodo-4-nitrophenyl)porphyrin (**6c**; 1.9 mg, 2 %).

From the mixture of 5,10-bis(3-iodo-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-iodophenyl)porphyrin (**3c**) and 5,15-bis(3-iodo-4-nitrophenyl)-10,20-bis(3-iodophenyl)porphyrin (**4c**) small amounts of the analytically pure samples of both products were isolated, via repeated chromatography on preparative TLC plates (silica gel 60  $F_{254}$ , 2 mm), and they were fully characterized.

A larger amount of  $HNO_3$  added (1.2 ml, 28.95 mmol) allow to increase the yield of a mixture of dinitrated products (**3c** and **4c**, 46 %).

A larger amount of  $HNO_3$  added (1.2 ml, 28.95 mmol) and additional slight prolonging the reaction time (up to 35 min) afforded 5,10,15,20-tetrakis(3-iodo-4-nitrophenyl)porphyrin (**6c**), as a main product (18 %).

**5-(3-Iodo-4-nitrophenyl)-10,15,20-tris(3-iodophenyl)porphyrin (2c).**  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta_H$  ppm: 8.93 (s, 1H, H-2 of  $C_6H_3(NO_2)I$ ), 8.91 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.87 (s, 4H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.80 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.58 (s, 3H, H-2 of  $C_6H_4I$ ), 8.34 and 8.29 (AB,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H-6 and H-5 of  $C_6H_3(NO_2)I$ ), 8.23–8.12 (m, 6H, H-4 and H-6 of  $C_6H_4I$ ), 7.52



(apparent  $t$ ,  $J = 7.6$  Hz, 3H, H-5 of  $C_6H_4I$ ), -2.90 (s, 2H,  $2 \times NH$ ). UV-vis ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ): 646.5 (3.42), 591 (3.68), 556 (3.83), 516.5 (4.13), 421 (5.41, Soret).  $m/z$  (APPI(+)-photospray) (%): 1167 (3), 1166 (16), 1165 (58), 1164 (100) [isotope (M+H) $^+$ ]. The molecular formula was confirmed by comparing the theoretical and experimental isotope patterns for the  $[M+H]^+$  ion ( $C_{44}H_{26}N_2O_2I_4$ ) – found to be identical within the experimental error limits.

**5,10-Bis(3-iodo-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-iodophenyl)porphyrin (3c).**  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta_H$  ppm: 8.95–8.80 (m, 10H) [ $4 \times H^{\beta}$ -pyrrole,  $2 \times H-2$  of  $C_6H_3(NO_2)I$ ; inside: 8.89 and 8.85 ( $2 \times s$ ,  $2 \times H^{\beta}$ -pyrrole)], 8.58 (s, 2H, H-2 of  $C_6H_4I$ ), 8.34 and 8.30 (AB,  $J = 8.0$  Hz, 4H, H-6 and H-5 of  $C_6H_3(NO_2)I$ ), 8.21–8.15 (m, 4H, H-4 and H-6 of  $C_6H_4I$ ), 7.54 (apparent  $t$ , “ $J$ ” =  $ca$  8.0 Hz, 2H, H-5 of  $C_6H_4I$ ), -2.90 (s, 2H,  $2 \times NH$ ). UV-vis ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ): 648 (2.91), 591 (3.26), 553.5 (3.37), 517 (3.74), 423.5 (4.98, Soret).  $m/z$  (APPI(+)-photospray) (%): 1212 (3), 1211 (15), 1210 (54), 1209 (100) [isotope (M+H) $^+$ ]. The molecular formula was confirmed by comparing the theoretical and experimental isotope patterns for the  $[M+H]^+$  ion ( $C_{44}H_{25}N_6O_4I_4$ ) – found to be identical within the experimental error limits.

**5,15-Bis(3-iodo-4-nitrophenyl)-10,20-bis(3-iodophenyl)porphyrin (4c);** this was contaminated with other nitroporphyrins.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta_H$  ppm: 8.94–8.89 (m, 6H,  $4 \times H^{\beta}$ -pyrrole and  $2 \times H-2$  of  $C_6H_3(NO_2)I$ ), 8.82 (d,  $J = ca$  4.6 Hz, 4H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.58 (s, 2H, H-2 of  $C_6H_4I$ ), 8.34 and 8.29 (AB,  $J = ca$  8.5 Hz, 4H, H-6 and H-5 of  $C_6H_3(NO_2)I$ ), 8.21–8.15 (m, 4H, H-4 and H-6 of  $C_6H_4I$ ), 7.58–7.53 (m, 2H, H-5 of  $C_6H_4I$ ), -2.90 (s, 2H,  $2 \times NH$ ). UV-vis ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ): 646.5 (3.93), 591 (4.15), 555.5 (4.30), 517.5 (4.58), 422 (5.79, Soret).

**5,10,15-Tris(3-iodo-4-nitrophenyl)-20-(3-iodophenyl)porphyrin (5c).**  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta_H$  ppm: 8.94 (d,  $J = ca$  5.0 Hz, 2H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.92 (s, 3H, H-2 of  $C_6H_3(NO_2)I$ ), 8.87 (s, 4H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.83 (d,  $J = ca$  5.0 Hz, 2H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.58 (s, 1H, H-2 of  $C_6H_4I$ ), 8.34 and 8.30 (AB,  $J = ca$  8.0 Hz, 6H, H-6 and H-5 of  $C_6H_3(NO_2)I$ ), 8.22–8.15 (m, 2H, H-4 and H-6 of  $C_6H_4I$ ), 7.58–7.50 (m, 1H, H-5 of  $C_6H_4I$ ), -2.91 (s, 2H,  $2 \times NH$ ). UV-vis ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ): 648.5 (4.02), 590.5 (4.10), 556 (4.25), 517.5 (4.56), 422 (5.78, Soret).  $m/z$  (APPI(+)-photospray) (%): 1257 (3), 1256 (13), 1255 (51), 1254 (100) [isotope (M+H) $^+$ ]. The molecular formula was confirmed by comparing the theoretical and experimental isotope patterns for the  $[M+H]^+$  ion ( $C_{44}H_{24}N_7O_6I_4$ ) – found to be identical within the experimental error limits.

**5,10,15,20-Tetrakis(3-iodo-4-nitrophenyl)porphyrin (6c).**  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta_H$  ppm: 8.91 (s, 4H, H-2 of  $C_6H_3(NO_2)I$ ), 8.89 (s, 8H,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.32 and 8.31 (AB,  $J = ca$  8.0 Hz, 8H, H-6 and H-5 of  $C_6H_3(NO_2)I$ ), -2.92 (s, 2H,  $2 \times NH$ ). UV-vis ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ): 651 (3.99), 591.5 (4.04), 556 (4.19), 517 (4.37), 424 (5.48, Soret).  $m/z$  (APPI(+)-photospray) (%): 1303 (14), 1302 (18), 1301 (26), 1300 (63), 1299 (100) [isotope (M+H) $^+$ ]. The molecular formula was confirmed by comparing the theoretical and experimental isotope patterns for the  $[M+H]^+$  ion ( $C_{44}H_{23}N_8O_8I_4$ ) – found to be identical within the experimental error limits.

**Nitration of 5,10,15,20-tetrakis(2,6-dichlorophenyl)porphyrin (7).** 5,10,15,20-Tetrakis(2,6-dichlorophenyl)porphyrin (7; 90 mg, 0.10 mmol) was dissolved in  $CHCl_3$  (9 ml). To this mixture, yellow nitric acid ( $d = 1.52$  g/ml; 1.8 ml, 43.4 mmol) was added *via* syringe and it was left with stirring for 6 min at room temperature. Then, the reaction mixture was poured onto water (20 ml). The organic layer was separated, washed with water ( $5 \times 20$  ml) and dried with  $MgSO_4/Na_2CO_3$ . After evaporating the solvent, the products were isolated by column chromatography (eluent:  $CHCl_3/n$ -hexane – 2:1) to give: 5-(2,6-dichloro-3-nitrophenyl)-10,15,20-tris(2,6-dichlorophenyl)porphyrin (8; 16.8 mg, 18 %) and 5,10-bis(2,6-dichloro-3-nitrophenyl)-15,20-bis(2,6-dichlorophenyl)porphyrin (9; 13.7 mg, 14 %). They were partially contaminated with other nitroporphyrin products.

**5-(2,6-Dichloro-3-nitrophenyl)-10,15,20-tris(2,6-dichlorophenyl)porphyrin (8).**  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta_H$  ppm: 8.86–

8.52 (m,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.36–8.22 and 8.04–7.82 (m,  $H-C_6H_2(NO_2)Cl_2$  and  $H-C_6H_3Cl_2$ ), NH – undetected.  $m/z$  (APPI(+)-photospray) (%): 942 (10), 941 (17), 940 (37), 939 (37), 938 (76), 937 (53), 936 (100), 935 (55), 934 (91), 933 (65), 932 (62) [isotope (M+H) $^+$ ]. The molecular formula was confirmed by comparing the theoretical and experimental isotope patterns for the  $[M+H]^+$  ion ( $C_{44}H_{22}N_3O_2Cl_8$ ) – found to be identical within the experimental error limits.

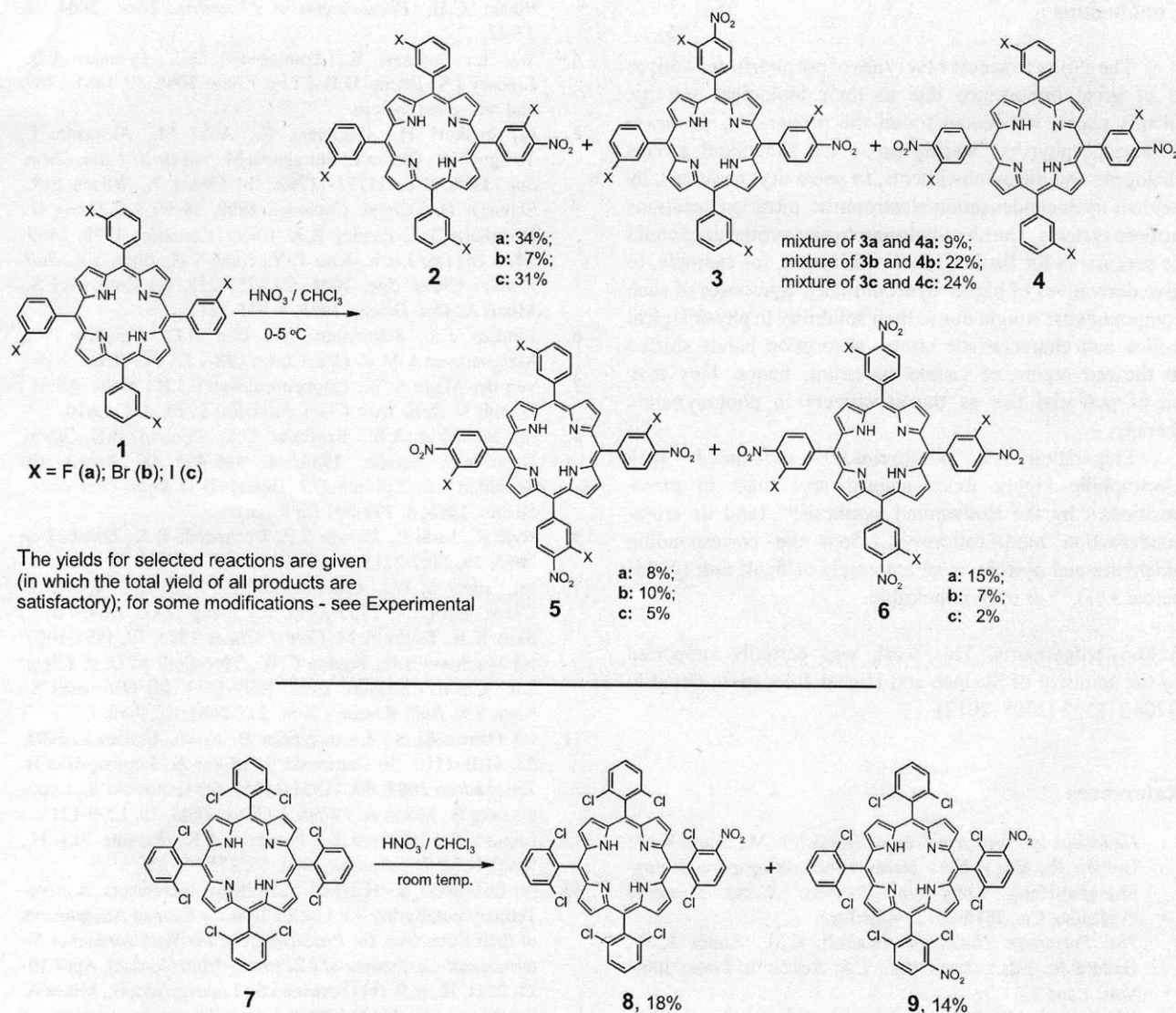
**5,10-Bis(2,6-dichloro-3-nitrophenyl)-15,20-bis(2,6-dichlorophenyl)porphyrin (9).**  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta_H$  ppm: 8.82–8.74 and 8.59–8.54 ( $2 \times m$ ,  $H^{\beta}$ -pyrrole), 8.36–8.26, 8.04–7.98, and 7.93–7.87 ( $3 \times m$ ,  $H-C_6H_2(NO_2)Cl_2$  and  $H-C_6H_3Cl_2$ ); inside: 8.34 and 8.31 (AB,  $J = 8.4$  Hz, H-4 and H-5 of  $C_6H_2(NO_2)Cl_2$ ), -2.47 (s, 2H,  $2 \times NH$ ). UV-vis ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$  nm (log  $\epsilon$ ): 647 (2.54), 589.5 (2.59), 545.5 (2.84), 517.5 (3.07), 419 (4.41, Soret).  $m/z$  (APPI(+)-photospray) (%): 986 (14), 985 (33), 984 (35), 983 (73), 982 (48), 981 (100), 980 (41), 979 (83), 978 (17), 977 (30) [isotope (M+H) $^+$ ]. The molecular formula was confirmed by comparing the theoretical and experimental isotope patterns for the  $[M+H]^+$  ion ( $C_{44}H_{21}N_5O_4Cl_8$ ) – found to be identical within the experimental error limits.

## Results and Discussion

According to Kruper *et al.*'s<sup>[10a]</sup> method direct nitration of meso-tetraphenylporphyrin occurs in the *para*-position of the meso-phenyl ring.<sup>[10]</sup> Many its derivatives (3-Me, 3-Cl, 3-OMe) react similarly.<sup>[10a,11]</sup> Manipulation of the reaction conditions offers the possibility of the introduction the  $NO_2$  functionality to other Ph-units. In some papers published by us and by another groups the introduction of two, three, or even four  $NO_2$  substituents was demonstrated,<sup>[10a,11,12]</sup> thus giving highly substituted derivatives on one or more of the meso-aryl rings. In this work, we used for this purpose (as substrates) readily available halo-substituted *m*-TPP derivatives.<sup>[7–9]</sup>

All these compounds (substrates and products) are also involved in another our ongoing project. They are very good models for calculations the  $^1H$  NMR substituent increments in meso-tetraarylporphyrin systems.<sup>[11c,13]</sup> In this paper, the investigations were undertaken towards the influence of halogens on the above derivatization, which enable determining the desired increments. Thus, we describe the nitration of a series of various halo-substituted meso-tetraphenylporphyrin derivatives: meso-tetrakis(3-fluorophenyl)porphyrin (1a), meso-tetrakis(3-bromophenyl)porphyrin (1b), meso-tetrakis(3-iodophenyl)porphyrin (1c), and meso-tetrakis(2,6-dichlorophenyl)porphyrin (7). The nitration of meso-tetrakis(3-chlorophenyl)porphyrin, a compound of very similar structure to the above systems, was studied earlier by chance.<sup>[11a-b]</sup> The nitro group introduced, which lends the possibility for further transformations, is one of the most versatile substituents for the preparation of various highly decorated porphyrins.

In the reaction of 1a with the use of fuming yellow nitric acid ( $d = 1.52$ ;  $0 \div 5$  °C, large excess of  $HNO_3$ , in  $CHCl_3$ ,  $ca$  9 min) we observed the formation of five products. The mononitro- and tetranitro-compound were the major derivatives (34 % of 2a and 15 % of 6a, respectively). Additionally, a mixture of double nitrated moieties (3a + 4a, 9 %) and trinitrated one (5a, 8 %) were isolated. Several times repeated column chromatography of the mixture 3a and 4a gave small amounts of the analytically pure sample of 5,10-bis(3-fluoro-4-nitrophenyl)-15,20-bis(3-fluorophenyl)-



Scheme 1.

porphyrin (**3a**) for its full characterization.

A quite different distribution of the products and lower yields were observed for *meso*-tetrakis(3-bromophenyl)-porphyrin (**1b**). In this case, the nitration led mainly to a mixture of dinitrated porphyrins (**3b** + **4b**, 22 %), which was accompanied with mononitro- (**2b**, 7 %), trinitro- (**5b**, 10 %), and tetranitro-product (**6b**, 7 %). Again, the rechromatography of the mixture of dinitro-porphyrins (on preparative TLC plates) allowed us to isolate **3b** and **4b** in a pure form and fully characterize.

On the other hand, the reaction under similar conditions within a short interval of time (8 min) gave predominantly 5-(3-bromo-4-nitrophenyl)-10,15,20-tris(3-bromophenyl)-porphyrin (**2b**) in a good yield (67 %).

Similarly, the nitration of *meso*-tetrakis(3-iodophenyl)-porphyrin (**1c**) produced a mixture of all the possible products in reasonable total yield: mononitro- (**2c**, 31 %), dinitro- (**3c** + **4c**, 24 %), trinitro- (**5c**, 5 %), and tetranitro-substituted (**6c**, 2 %). A larger amount of  $\text{HNO}_3$  added allows us to increase the yield of a mixture of dinitrated products (**3c** + **4c**, up to

46 %), while additional slight prolonging the reaction time afforded mainly 5,10,15,20-tetrakis(3-iodo-4-nitrophenyl)-porphyrin (**6c**), however with moderate yield (18 %).

The above substrates and products are porphyrins of 3-halo-substitution in *meso*-aryl rings. They were chosen herein due to our  $^1\text{H}$  NMR interests. Such substitution pattern in these systems allows to determine the previously discussed parameters for all the positions in the *meso*-phenyl ring. As it was mentioned at the beginning of this chapter, the nitration of 3-chloro-derivative has been described earlier.<sup>[11a,11b]</sup> In this work, we included to the study another chloro-substituted moiety, 5,10,15,20-tetrakis(2,6-dichlorophenyl)-porphyrin (**7**).<sup>[7,9]</sup> Thus, we extended the list of various halo/nitro-substituted *meso*-tetraphenylporphyrin derivatives obtained. In the latter, two *ortho*-/*para*- directed -Cl atoms should result in the nitration in position 3-. Indeed, it was a case. The above reaction led to a mixture of nitrocompounds, from which the mononitro-substituted and *cis*-like dinitrosubstituted products were isolated (**8**, **9**; 18 % and 14 %, respectively).



## Conclusions

The ability to access new types of porphyrin derivatives is of great importance due to their biological activity. In this paper, we demonstrated the preparation of meso-tetraarylporphyrins, bearing up to ten functional groups (halogens and nitro-substituents, in meso-aryl moieties), by tandem cyclocondensation/electrophilic nitration reactions in these systems. The nitro-haloporphyrins synthesized could be precursors for further functionalization, for example, to give derivatives of higher hydrophilicity. Syntheses of such compounds are sought due to their solubility in physiological milieu and characteristic strong absorption bands shifted to the red region of visible spectrum; hence, they may be of potential use as the sensitizers in photodynamic therapy.

Preparation of porphyrins,<sup>[12]</sup> substituted with electrophilic highly functionalized aryl rings in meso-positions, by the Rothmund synthesis<sup>[14]</sup> (and its cross-condensation modifications<sup>[15]</sup>), from the corresponding aldehydes and pyrrole, is an extremely difficult task (yields below 3 %),<sup>[16]</sup> or even impossible.

**Acknowledgements.** This work was partially supported by the Ministry of Science and Higher Education, Grant N N204218535 (2008–2012).

## References

1. *Handbook of Porphyrin Science* (Kadish K.M., Smith K.M., Guillard R., Eds.), New Jersey-London-Singapore-Beijing-Shanghai-Hong Kong-Taipei-Chennai: World Scientific Publishing Co., 2010–2012, Vols. 1–25.
2. *The Porphyrin Handbook* (Kadish K.M., Smith K.M., Guillard R., Eds.), San Diego, CA: Academic Press, 2000, Vols. 1 and 13.
3. For example: (a) DeLaney T.F., Glatstein E. *Compr. Ther. Drugs* 1999, 14, 43–55. (b) His R.A., Rosenthal D.I., Glatstein E. *Drugs* 1999, 57, 725–734. (c) Bourré L., Simonneaux G., Ferrand Y., Thibaut S., Lajat Y., Patrice T. *J. Photochem. Photobiol. B* 2003, 69, 179–192. (d) Nyman E.S., Hynninen P.H. *J. Photochem. Photobiol. B* 2004, 73, 1–28. (e) Dror S.B., Bronshtein I., Garini Y., O'Neal W.G., Jacobi P.A., Ehrenberg B. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2009, 8, 354–361. (f) Monteiro C.J.P., Pina J., Pereira M.M., Arnaut L.G. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2012, 11, 1233–1238. (g) Allison R.R., Downie G.H., Cuenca R., Hu X.-H., Childs C.J.H., Sibata C.H. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2004, 1, 27–42.
4. Wei L., Padmaja K., Youngblood W.J., Lysenko A.B., Lindsey J.S., Bocian D.F. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 1461–1469; and refs. cited therein.
5. (a) Imahori H., Hagiwara K., Aoki M., Akiyama T., Taniguchi S., Okada T., Shirakawa M., Sakata Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 11771–11782. (b) Cheng P., Wilson S.R., Schuster D.I. *Chem. Commun.* 1999, 89–90. (c) Zheng G., Dougherty T.J., Pandey R.K. *Chem. Commun.* 1999, 2469–2470. (d) Lee J.-Ch., Kim T.-Y., Kang S.H., Shim Y.K. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2001, 22, 257–258. (e) Ostrowski S., Mikus A. *Mol. Divers.* 2003, 6, 315–321.
6. Lindsey J.S., Schreiman I.C., Hsu H.C., Kearney P.C., Marguerettaz A.M. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 827–836.
7. van der Made A.W., Hoppenbrouwer E.J.H., Nolte R.J.M., Drenth W. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1988, 107, 15–16.
8. (a) Semeikin A.S., Koifman O.I., Berezin B.D. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1986, 4, 486–490 (in Russ.). (b) Semeikin A.S., Koifman O.I., Berezin B.D. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1986, 6, 798–801 (in Russ.).
9. Naik R., Joshi P., Kaiwar S.P., Deshpande R.K. *Tetrahedron* 2003, 59, 2207–2213.
10. (a) Kruper Jr. W.J., Chamberlin T.A., Kochanny M. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 2753–2756. (b) Meng G.G., James B.R., Skov K.A., Korbelik M. *Can. J. Chem.* 1994, 72, 1894–1909. (c) Matthews S.E., Pouton C.W., Threadgill M.D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1995, 1809–1811. (d) Ostrowski S., Shim Y.K. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2001, 22, 9–10.
11. (a) Ostrowski S., Łopuszyńska B. *Synth. Commun.* 2003, 33, 4101–4110. (b) Ostrowski S., Mikus A., Łopuszyńska B. *Tetrahedron* 2004, 60, 11951–11957. (c) Ostrowski S., Łopuszyńska B., Mikus A. *Polish J. Chem.* 2006, 80, 1209–1215.
12. Luguya R., Jaquinod L., Fronczek F.R., Vicente M.G.H., Smith K.M. *Tetrahedron* 2004, 60, 2757–2763.
13. (a) Ostrowski S. <sup>1</sup>H NMR Substituent Increments in meso-Tetraarylporphyrins – a Useful Tool for Correct Assignments of their Structures. In: *Proceedings of the Sixth Jordanian International Conference of Chemistry*, Irbid (Jordan), April 19–21, 2011, IL, p. 9. (b) Ostrowski S., Łopuszyńska B., Mikus A. Synthesis of Highly Substituted meso-Tetraarylporphyrins and <sup>1</sup>H NMR Substituent Increments in Porphyrin Systems. In: *Proceedings of the Seventh International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines*, Jeju (Korea), July 1–6, 2012, p. 525.
14. (a) Rothmund P. *J. Am. Chem. Soc.* 1936, 58, 625–627. (b) Rothmund P. *J. Am. Chem. Soc.* 1939, 61, 2912–2915.
15. Lindsey J.S., in Ref. [2], Vol. 1, pp. 45–118.
16. (a) Tsuchida E., Hasegawa E., Kanayama T. *Macromolecules* 1978, 11, 947–955. (b) Thomas D.W., Martell A.E. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 1335–1338. (c) Thomas D.W., Martell A.E. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 1338–1343.

Received 14.06.2013

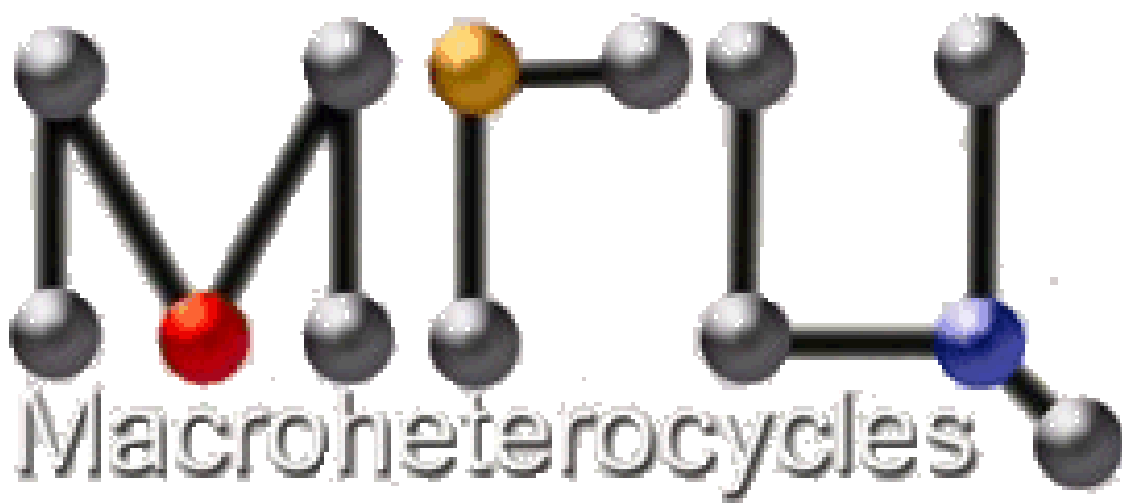
Accepted 30.06.2013

## 4.5

S. Ostrowski, **B. Łopuszyńska**, A. Mikus, „Shielding Effects in  $^1\text{H}$  NMR Spectra of Halogen-Substituted *meso*-Tetraphenylporphyrin Derivatives”, *Macroheterocycles* (2019; w druku, DOI: 10.6060/mhc181217o).

(tekst złożony; przed korektą)

(czasopismo z listy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego;  
lista filadelfijska)



## Shielding Effects in $^1\text{H}$ NMR Spectra of Halogen-Substituted *meso*-Tetraphenylporphyrin Derivatives

Stanisław Ostrowski,<sup>a@</sup> Beata Łopuszyńska,<sup>b</sup> and Agnieszka Mikus<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Faculty of Chemistry, Warsaw University of Technology, 00-664 Warszawa, Poland

<sup>b</sup>Institute of Chemistry, Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny w Siedlcach, 08-110 Siedlce, Poland

@Corresponding author E-mail: stan@ch.pw.edu.pl

*Chemical shift increments in  $^1\text{H}$  NMR spectra for halogen atoms occupying the phenyl rings in meso-tetraphenylporphyrin derivatives were determined. They should receive attention in the interpretation of the spectra of a wide range of porphyrins.*

**Keywords:** Porphyrins,  $^1\text{H}$  NMR, chemical shifts, increments, halogens.

## Эффекты экранирования в $^1\text{H}$ ЯМР спектрах галогензамещенных производных мезо-тетрафенилпорфирина

С. Островский,<sup>a@</sup> Б. Лопушинская,<sup>b</sup> А. Микус<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Факультет химии, Варшавский технологический университет, 00-664 Варшава, Польша

<sup>b</sup>Институт химии, Природно-гуманитарный университет в Седльцах, 08-110 Седльце, Польша

@E-mail: stan@ch.pw.edu.pl

*В работе определены инкременты атомов галогенов в фенильных кольцах производных мезо-тетрафенилпорфирина для химического сдвига в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах. Полученные данные могут быть полезны при интерпретации спектров обширного ряда порфиринов.*

**Ключевые слова:** Порфирины,  $^1\text{H}$  ЯМР спектры, химические сдвиги, инкременты заместителей, галогены.

### Introduction

Porphyrins are important group of heterocyclic compounds, present in well-known biological materials (e.g., chlorophyll, heme, vitamin B<sub>12</sub>). They are intensively studied in recent years. A selective functionalization of natural as well as readily available synthetic porphyrins should be mentioned herein due to their potential use as sensitizers in photodynamic cancer therapy (PDT),<sup>[1]</sup> molecular-based multi-bit memory storage,<sup>[2]</sup> electron-donor parts in artificial photosynthetic models,<sup>[3]</sup> etc. On the other hand, since the beginning of these investigations an extensive spectroscopic research is conducted. Among others, in the synthetic projects the correct signals assignment in NMR is of significant importance. The above problem is also discussed in this paper.

While collecting material to this work we found in the literature a large number of mistakes done in the interpretation of the spectra or very rough assignments of the signals, e.g. presentation the signals as multiplets that is not a proof of the structure.

Some years ago, we started working on phenyl-substituted porphyrins and we observed regularity in appearance of the chemical shifts of the protons in phenyl rings in which additional substituents were present. We have undertaken studies to determine NMR increments for these substituents in the porphyrin system, similarly to work of Jackman and Sternhell concerning benzene ring.<sup>[4]</sup> We could not use benzene increments herein because the local magnetic field affecting chemical shifts is generated by ring currents not only in benzene ring (red arrows) but also in large [18 $\pi$ ]-electron aromatic porphyrin

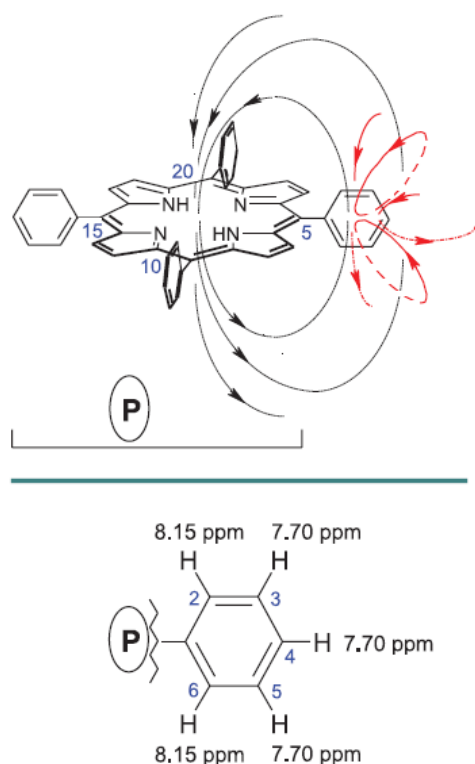


Figure 1.

system (black arrows, Figure 1). Very good model for these investigations was *meso*-tetraphenylporphyrin, *m*-TPP (and derivatives).

## Results and Discussion

In this paper, to determine NMR increments we would like to perform calculations for a series of similar substituents. These calculations have preliminary nature. As exemplary substituents halogens were selected. On the other hand, as it was mentioned above, *m*-TPP skeleton was chosen as a parent porphyrin structure.

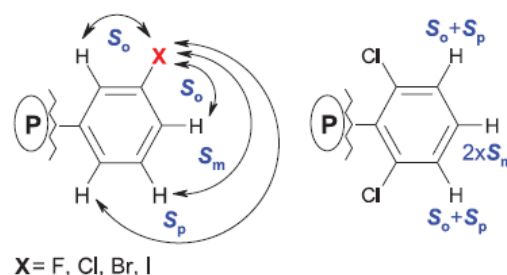


Figure 2.

In *meso*-tetraphenylporphyrin system the chemical shifts for protons in phenyl rings  $\delta_{\text{parent[TPP]}}$  are as follows:  $\delta_{\text{H-2/H-6}}=8.15$ ,  $\delta_{\text{H-3/H-5}}=7.70$ ,  $\delta_{\text{H-4}}=7.70$  (Figure 1).<sup>[5]</sup> To calculate increments for all halogens:  $S_o$  (ortho),  $S_m$  (meta), and  $S_p$  (para), we were looking for data (proton chemical shifts) in a number of publications. A further literature search showed that only a minority of the published papers offers the desired informations. Thus, a series of porphyrins was also prepared in our laboratory – most of them substituted in *meso*-phenyl rings with halogen in position 3-. They were reported in our previous papers.<sup>[6,7]</sup> Such substitution pattern allows calculations of *ortho*-, *meta*-, and *para*- values (according to equation  $S_{o/m/p} = \delta_{\text{obs}} - \delta_{\text{parent[TPP]}}$ ) as the each ring contains protons situated in *ortho*-, *meta*-, and *para*-positions in relation to the halogen atom (see Figure 2).

Using data calculated for 3-halosubstituted derivatives a list of increments was collected for fluorine, chlorine, bromine, and iodine (Table 1, only entries with 3-mono-substituted rings). We added some other data previously described in the literature and data of 2,6-dichlorophenyl derivative.<sup>[7]</sup> In the latter case, the chemical shifts of H-3/5 protons are equal  $\delta=7.79$ . Theoretically, it can be presented with the equation:  $\delta=7.70_{\text{parent[TPP]}} + S_o + S_p$  (Figure 2). Thus, the  $S_o$  and  $S_p$  cannot be estimated separately (only a sum is possible to calculate), while the  $S_m$  can be determined,  $\delta_{\text{H-4}}=7.70$  ( $7.70_{\text{parent[TPP]}} + 2 \times S_m = 7.70 \Rightarrow S_m = 0.00$ ). On the basis of the above data, the increments  $S_o$ ,  $S_m$ ,  $S_p$  were calculated for all halogens (Table 1).

**Table 1.** Calculated values of  $^1\text{H}$  NMR increments  $S_i(\delta)$  for halogens in *meso*-phenyl-substituted porphyrin systems.

Ph in porphyrin <sup>a,b</sup>	SM <sup>c</sup>	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	Lit.	$S_o$	$S_m$	$S_p$
P ( <i>m</i> -TPP)		8.15	7.70	7.70	7.70	8.15	[5]			
3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -P	4	7.95	–	7.52	7.73	8.02	[7]			
	3	7.93	–	7.54	7.74	8.00	[7]			
	2	7.93	–	7.55	overlap <sup>d</sup>	7.99	[7]			
average <sup>e</sup>		[7.94]	–	[7.54]	[7.74]	[8.00]		–0.21; –0.16	0.04	–0.15
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -P	4	8.17	7.47	–	7.47	8.17	[12]	–0.23	0.02	–
3-F-4-NO <sub>2</sub> - -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -P <sup>f</sup>	1	8.17	–	–	8.48	8.17	[7]			
	2	8.17	–	–	8.49	8.17	[7]			
	3	8.17	–	–	8.51	8.16	[7]			
	4	overlap	–	–	ca 8.50	overlap	[7]			
average		[8.17]	–	–	[8.50]	[8.17]		–0.25	–0.15	–0.25
$S_{k(av)}[\text{F}]$								–0.21	–0.03	–0.20



Continuation Table 1.

3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -P	4	8.22	–	7.65-7.84	7.65-7.84	8.10	[6]			
	3	8.23	–	7.66-7.86	7.66-7.86	8.11	[6]			
	1	overlpd	–	overlpd	overlpd	8.10	[8a]			
average		[8.23]	–	N/a <sup>‡</sup>	N/a	[8.10]		0.08	N/a	–0.05
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -P	4	8.14	7.75	–	7.75	8.14	[13]			
	4	8.13	7.74	–	7.74	8.13	[14]			
average		[8.14]	[7.75]	–	[7.75]	[8.14]		0.05	–0.01	–
2,6-Cl <sub>2</sub> - -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -P	4	–	7.79	7.70	7.79	–	[7]	$\Sigma_{\text{So+Sp}}=0.09$	0.00	$\Sigma_{\text{So+Sp}}=0.09$
3-Cl-4-NO <sub>2</sub> - -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -P	2	8.43	–	–	8.32	8.27	[6a]			
	1	8.44	–	–	ca 8.28	ca 8.28	[6a]			
	3	8.42	–	–	8.34	overlpd	[8a]			
average		[8.43]	–	–	[8.31]	[8.28]		0.01	–0.34	–0.14
$S_{\text{i(av)}}[\text{Cl}]$								0.05	–0.12	–0.09
3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -P	4	8.38	–	7.95	7.64	8.16	[7]			
	3	8.37	–	7.97	7.65	8.15	[7]			
	2	8.37	–	7.98	7.66	8.15	[7]			
	2	8.37	–	7.98	7.66	8.15	[7]			
	1	8.37	–	8.00	7.68	8.15	[7]			
average		[8.37]	–	[7.98]	[7.66]	[8.15]		0.22; 0.28	–0.04	0.00
4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -P	4	8.06	7.90	–	7.90	8.06	[11]			
	4	8.05	7.88	–	7.88	8.05	[15]			
	4	8.08	7.91	–	7.91	8.08	[16]			
	4	8.08	7.91	–	7.91	8.08	[17]			
average		[8.07]	[7.90]	–	[7.90]	[8.07]		0.20	–0.08	–
3-Br-4-NO <sub>2</sub> - -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -P	1	ca 8.60	–	–	8.28	8.31	[7]			
	2	8.62	–	–	ca 8.30	ca 8.30	[7]			
	2	8.62	–	–	8.28	8.31	[7]			
	3	8.61	–	–	ca 8.31	ca 8.31	[7]			
	4	8.60	–	–	ca 8.30	ca 8.30	[7]			
average		[8.61]	–	–	[8.29]	[8.31]		0.19	–0.36	–0.11
$S_{\text{i(av)}}[\text{Br}]$								0.22	–0.16	–0.05
3-I-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -P	4	8.59	–	8.15	7.50	8.19	[7]			
	3	8.58	–	overlpd	7.52	overlpd	[7]			
	2	8.58	–	overlpd	7.54	overlpd	[7]			
	2	8.58	–	overlpd	overlpd	overlpd	[7]			
	1	8.58	–	overlpd	overlpd	overlpd	[7]			
average		[8.58]	–	[8.15]	[7.52]	[8.19]		0.43; 0.45	–0.18	0.04
4-I-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -P	4	7.90	8.10	–	8.10	7.90	[10]			
	4	7.89	8.07	–	8.07	7.89	[18]			
	4	7.91	8.09	–	8.09	7.91	[19]			
	4	7.93	8.11	–	8.11	7.93	[17]			
average		[7.91]	[8.09]	–	[8.09]	[7.91]		0.39	–0.24	–
3-I-4-NO <sub>2</sub> - -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -P	1	8.93	–	–	8.29	8.34	[7]			
	2	overlpd	–	–	8.30	8.34	[7]			
	2	overlpd	–	–	8.29	8.34	[7]			
	3	8.92	–	–	8.30	8.34	[7]			
	4	8.91	–	–	ca 8.32	ca 8.32	[7]			
average		[8.92]	–	–	[8.30]	[8.34]		0.50	–0.35	–0.08
$S_{\text{i(av)}}[\text{I}]$								0.44	–0.26	–0.02

<sup>a</sup>P stands for porphyrin; <sup>b</sup>data for the same compounds or/and for the same substitution pattern are grouped in the table;<sup>c</sup>SM – substitution multiplicity: 1 stands for mono-substitution with functionalized phenyl ring, 2 – for bis-, 3 – for tris-, and 4 – for tetrakis-;<sup>d</sup>overlpd=overlapped; <sup>e</sup>in brackets [...] the average data for the same substitution pattern (used for calculations of  $S_{\text{i}}$ );<sup>f</sup>for all calculations involving NO<sub>2</sub> group the data from Table 2 were used;<sup>‡</sup>N/a – not available (for all instances in the table).

As it was mentioned earlier, the list of compounds available for these calculations was rather limited. On the other hand, we previously described many derivatives that contain (alongside the halogens) a variety of other substituents, especially including the nitro group.<sup>[6–8]</sup> Thus, if we knew values  $S_o$ ,  $S_m$ , and  $S_p$  of  $\text{NO}_2$  group for phenyl moiety in porphyrin system, we could determine parameters for halogens more precisely by using a larger platform of data.

There are three types of *meso*-nitrophenyl-porphyrins that can be taken into account: 2-nitrophenyl-, 3-nitrophenyl-, and 4-nitrophenyl-substituted derivatives. However, only for the latter case there is a number of reports published in the literature. Although there were some other papers concerning these mono-substituted nitroporphyrins, their spectra were not provided or they were described not enough detailly, or the interpretation was evidently wrong. Such spectra were rejected. For multisubstituted moieties the situation is definitely more complicated and it is not so easy, or almost impossible, to reconsider whether the chemical shifts were determined and assigned correctly. To be sure the calculations, for these derivatives we used sets of data from our laboratory only.<sup>[7]</sup>

It should be also mentioned that in many papers not all of the chemical shifts in the spectra were assigned to the corresponding protons or were assigned incorrectly. We have done this herein and the spectra are given in Table 2. On the basis of these data we calculated approximative values of increments for  $\text{NO}_2$  group:  $S_o=0.95$ ,  $S_m=0.27$ , and  $S_p=0.32$  (Table 2). Using this set of parameters and including the available examples of compounds in which both halo- and nitro- substituents are present in phenyl rings, the final increments for halogens were determined (see Table 1). They could be treated as increments ready to use for assignment the chemical shifts in *m*-TPP derivatives that contain such substituents in *meso*-phenyl rings.

This approach has been already applied for some porphyrins, by us<sup>[7,8a,8b]</sup> and by Sun,<sup>[9]</sup> for elucidation of single structures. Moreover, we corrected the wrong assignment and the structure elucidation in the earlier published paper

(in *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2753–2756).<sup>[8b]</sup> Interestingly, Sun *et al.* used for analysis a set of parameters determined for benzene ring that in our opinion cannot be taken into account due to a large field effect of aromatic porphyrin moiety affecting the phenyl ring (Figure 1). This changes the situation and the values should be different as compared to the single benzene ring.<sup>[4b]</sup>

During the selection of the literature material to be used in this work we found that in some spectra, *e.g.* for 5,10,15,20-tetrakis(4-iodophenyl)porphyrin (Lindsey),<sup>[10]</sup> the protons were not assigned, or the spectra were solved incorrectly (*e.g.*, 5,10,15,20-tetrakis(4-bromophenyl)porphyrin; reverse assignment of H-2/6 and H-3/5; Radzuan).<sup>[11]</sup> In such cases, we used the data after correction. For all instances we also assumed that any other substitution pattern in the remaining phenyl rings (positions 10-, 15-, and 20-) does not influence on the chemical shifts of the analyzed phenyl ring (in position 5-). This is very likely because they are far away from this ring. Finally, only the spectra recorded in  $\text{CDCl}_3$  were reconsidered herein and the chemical shifts are relative to residual proton signal in the deuterated solvent ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta=7.26$  ppm).

One can find in Table 1 and in Table 2 that differences between some calculated numbers for the same  $S_i$ -elements are considerable, *e.g.*,  $\Delta S_m[\text{F}]=0.19$ ,  $\Delta S_m[\text{Cl}]=0.34$  (the largest one),  $\Delta S_m[\text{Br}]=0.32$ ,  $\Delta S_m[\text{I}]=0.17$ ,  $\Delta S_p[\text{I}]=0.12$ . These deviations appeared for disubstituted phenyl rings in which both groups remain in *ortho*-relation, thus causing mutual steric interactions and generating larger changes in values of parameters. The above abnormal  $S_m$  increments (especially in 3,4-disubstituted ring with  $\text{NO}_2$  group in position 4-) could be also an effect of disturbances in the inner (local) magnetic field that strongly influences on the chemical shifts. In this case, the  $S_m$  values were calculated involving 3-X substituent and H-5 proton, with  $\text{NO}_2$  group between them. On the other hand, it can be also a secondary error effect because we used in these calculations  $S_{i(\text{av})}[\text{NO}_2]$  increments that were previously determined from the available in the literature experimental data.

**Table 2.** Chemical shifts and calculated  $S_o$ ,  $S_m$ ,  $S_p$  for  $\text{NO}_2$  group (in *meso*-phenyl-substituted porphyrin systems).<sup>a</sup>

Ph in porphyrin	SM	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	Lit.	$S_o$	$S_m$	$S_p$
P ( <i>m</i> -TPP)		8.15	7.70	7.70	7.70	8.15				
2- $\text{NO}_2$ - -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -P	4	–	8.67	7.97	7.97	8.45	[17]	0.97	0.27; 0.30	0.27
3- $\text{NO}_2$ - -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -P	1	9.01	–	8.61	7.88	8.48	[9]			
	3	9.01	–	8.60	7.87	8.45	[9]			
	4	9.09	–	8.72	8.00	8.57	[17]			
	4	9.09	–	ca 8.73	8.00	ca 8.57	[20]			
average		[9.05]		[8.67]	[7.94]	[8.52]		0.90; 0.97	0.24	0.37
4- $\text{NO}_2$ - -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -P	1	8.40	8.64	–	8.64	8.40	[17]			
	4	8.40	8.66	–	8.66	8.40	[21]			
	4	8.38	8.63	–	8.63	8.38	[22]			
	1	8.41	8.64	–	8.64	8.41	[22]			
	1	8.40	8.64	–	8.64	8.40	[23]			
average		[8.40]	[8.64]	–	[8.64]	[8.40]		0.94	0.25	–
$S_{i(\text{av})}[\text{NO}_2]$								0.95	0.27	0.32

<sup>a</sup> for explanations see footnotes to Table 1.

Nowadays, these types of structure problems (correct assignment of the chemical shifts) could also be done by other methods, e.g. 2D NMR homo- and heteronuclear experiments. However, for larger molecules they are time consuming and sometimes more expensive. Thus, the authors used to solve the spectra without these additional investigations. This simplified procedure resulted in many mistakes in the published papers (some assignments were unacceptable). It was the reason of preparation this work and it may be helpful for porphyrin chemists.

## Conclusions

Porphyrins structures are rather complex, thus, such package of increments may receive future attention in the interpretation of porphyrin spectra. Herein, we presented the calculated values for halogens and (by chance) for NO<sub>2</sub> group which was helpful to get more reliable data  $S_i[X]$ .

Now, we are planning to prepare more general complete tables for a large spectrum of substituents; not only for *meso*-TPP derivatives, but also for various types of porphyrins. The expanded and updated version of these tables will require reconsideration of many derivatives, some of them have to be synthesized. This allows preparation of more consistent system for NMR chemical shifts prediction in porphyrin moieties. It should be of great value to chemists working in this area. We are in the midst of these studies.

## References

- (a) Hsi R.A., Rosenthal D.I., Glatstein E. *Drugs* **1999**, *57*, 725–734. (b) Nyman E.S., Hynninen P.H. *J. Photochem. Photobiol. B* **2004**, *73*, 1–28. (c) Dror S.B., Bronshtein I., Garini Y., O'Neal W.G., Jacobi P.A., Ehrenberg B. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, *8*, 354–361. (d) Allison R.R., Downie G.H., Cuenca R., Hu X.-H., Childs C.J.H., Sibata C.H. *Photo-diagnosis Photodyn. Ther.* **2004**, *1*, 27–42.
- Wei L., Padmaja K., Youngblood W.J., Lysenko A.B., Lindsey J.S., Bocian D.F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1461–1469; and refs. cited therein.
- (a) Imahori H., Hagiwara K., Aoki M., Akiyama T., Taniguchi S., Okada T., Shirakawa M., Sakata Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11771–11782. (b) Zheng G., Dougherty T.J., Pandey R.K. *Chem. Commun.* **1999**, 2469–2470. (c) Ostrowski S., Mikus A. *Mol. Divers.* **2003**, *6*, 315–321.
- (a) Jackman L.M., Sternhell S. *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*. Oxford: Pergamon Press, **1969**. (b) Günther H. *NMR Spectroscopy. An Introduction*. Chichester – New York: John Wiley & Sons, **1980**. p. 104.
- Fuhrhop J.-H., Smith K.M. In: *Porphyrins and Metalloporphyrins* (Smith K.M., Ed.) Amsterdam: Elsevier, **1975**. p. 413.
- (a) Ostrowski S., Łopuszyńska B. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 4101–4110. (b) Piechocka K. Diploma Thesis, Institute of Chemistry, University of Podlasie, Siedlce, **2009**.
- Łopuszyńska B., Piechocka K., Mikus A., Ostrysz S., Ostrowski S. *Macroheterocycles* **2013**, *6*, 245–250.
- (a) Ostrowski S., Mikus A., Łopuszyńska B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11951–11957. (b) Ostrowski S., Łopuszyńska B., Mikus A. *Polish J. Chem.* **2006**, *80*, 1209–1215. (c) Wyrębek P., Ostrowski S. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2007**, *11*, 822–828.
- Sun Y., Martell A.E., Tsutsui M. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 561–565.
- Lindsey J.S., Prathapan S., Johnson T.E., Wagner R.W. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8941–8968.
- Radzuan N.H.M., Hassan N.I., Abu Bakar M. *AIP Conference Proceedings* **2018**, *1940*, 020098.
- Yaman H., Kayan A. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2017**, *21*, 231–237.
- Gradillas A., del Campo C., Sinisterra J.V., Llama E.F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2611–2613.
- Adilov S. Design of Porphyrin Solids, PhD Thesis, Worcester Polytechnic Institute, **2008**.
- Michell R.T. Synthesis of Water Soluble Porphyrins and Their Applications, PhD Thesis, School of Chemistry, University of Wollongong, **2016**.
- Kurniawan F., Miura Y., Kartasasmita R.E., Mutalib A., Yoshioka N., Tjahjono D.H. *Pharmaceuticals* **2018**, *11*(1) (in press).
- Unpublished results from our laboratory.
- Lipstman S., Muniappan S., Goldberg I. *Acta Cryst.* **2007**, *C63*, m300–m303.
- Okabe Y. Synthesis, Properties and Catalytic Activities for CO<sub>2</sub> Reduction of Porphyrins and Porphyrin Complexes Bearing  $\pi$ -Conjugated Substituents, PhD Thesis, Department of Structural Molecular Science School of Physical Sciences, Sokendai, **2017**.
- Shengxian Z. Cycloaddition reactions of *meso*-tetraarylporphyrins, PhD Thesis, Departamento de Química, Universidade de Aveiro, **2005**.
- Kangwanwong T., Pluempunupat W., Parasuk W., Keenan H.E., Songsasen A. *ScienceAsia* **2012**, *38*, 278–282.
- Meng G.G., James B.R., Skov K.A. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1894–1909.
- Faustino M.A.F., Neves M.G.P.M.S., Cavaleiro J.A.S., Neumann M., Brauer H.-D., Jori G. *Photochem. Photobiol.* **2000**, *72*, 217–225.

Received 02.12.2018

Accepted 10.01.2019

## 5. INNE ZAŁĄCZNIKI

### 5.1

**Komunikaty konferencyjne** związane z pracą (prezentowany materiał został w całości opublikowany w załączonych w poprzednim rozdziale artykułach):

1. **B. Łopuszyńska**, S. Ostrowski, S. Abu-Orabi, „Selective Nitration of *meso*-Tetraarylporphyrins in Two Neighbouring Aromatic Rings”, Materiały konferencyjne: *International Conference on Heterocyclic Chemistry*, Jaipur (Indie), December 15-18, 2001, PS-98.
2. S. Ostrowski, **B. Łopuszyńska**, „Synteza nitrowych pochodnych *mezo*-tetrafenyloporfiryny w reakcji bezpośredniego nitrowania kwasem azotowym”, Materiały konferencyjne: *VI Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej*, Łódź, 18-20 kwietnia 2002, P-82.
3. S. Ostrowski, **B. Łopuszyńska**, „Structure Determination of Some 5-(3-X-4-Nitrophenyl)-10,15,20-triarylporphyrins Using Simple NMR Techniques”, Materiały konferencyjne: *Nuclear Magnetic Resonance in Chemistry, Biology and Medicine*, Warszawa (Poland), September 8-10, 2005, P-31.
4. K. Piechocka, **B. Łopuszyńska**, S. Ostrowski, „Stałe przesunięcia chemicznego podstawników w pochodnych *mezo*-tetrafenyloporfiryny”, Materiały konferencyjne: *V Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików 'ChemSession'08*, Warszawa, 16 maja 2008, P-80, s. 98.
5. S. Ostrowski, **B. Łopuszyńska**, A. Mikus, „Synthesis of Highly Substituted *meso*-Tetraarylporphyrins and  $^1\text{H}$  NMR Substituent Increments in Porphyrin Systems”, Materiały konferencyjne: *Seventh International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines*, Jeju (Korea), July 1-6, 2012, p. 525.

## 6. PODSUMOWANIE

Niniejsza praca została przygotowana zgodnie z formułą przewidzianą w USTAWIE z dnia 18 marca 2011 r.; Art. 13, ust. 2 (Dz.U. 2011, nr 84, poz. 455). Obejmuje cykl publikacji, w których opisane są: (1) rozwiązania dotyczące realizacji celów badawczych nakreślonych w rozprawie; (2) osiągnięcia związane z elektrofilowym nitrowaniem porfiryn, które prowadziło do półproduktów wykorzystywanych w syntezie złożonych układów o potencjalnym zastosowaniu w różnych obszarach chemii, medycyny, inżynierii materiałowej, itp.; (3) pilotowe próby wyznaczenia inkrementów w magnetycznym rezonansie protonowym  $^1\text{H}$  NMR dla podstawników znajdujących się w pierścieniach *mezo*-fenylowych porfiryn; (4) wnioski.

Omawianie w tym miejscu jeszcze raz elementów związanych z prowadzonymi pracami badawczymi byłoby powtórzeniem. Chociaż warto zaznaczyć, że zwięzły, ale szczegółowy opis tego, co udało się zrealizować, jest zawarty w *Streszczeniu* (oraz w jego angielskiej wersji *Summary*). Główny cel pracy został osiągnięty: udało się opracować metodę (metody) wprowadzania wielu grup nitrowych do układu porfiryнового i zaproponować skuteczny i pozwalający uniknąć błędów sposób przypisywania przesunięć chemicznych  $^1\text{H}$  NMR. Ten ostatni problem jest kwestią otwartą. Podjęte badania (do których odniosłam się w **Rozdziale 3. Komentarz do publikacji stanowiących przedmiot niniejszej rozprawy**) mogą dać początek znacznie prostszym obliczeniom, które z zadawalającym przybliżeniem pozwolą wyznaczać przesunięcia chemiczne  $^1\text{H}$  NMR.

Praktyczny aspekt wykorzystania wyników opisanych w doktoracie wydaje się być bardzo jednoznaczny. Został zweryfikowany w bieżącej działalności zespołu, z którym współpracowałam w Instytucie Chemii w Siedlcach. Otrzymane związki były stosowane w różnych projektach przez pracowników i dyplomantów Zakładu Syntezy Organicznej.



## 7. LITERATURA CYTOWANA

- [1] D. Dolphin (wyd.), *The Porphyrins*, Academic Press, New York, **1978**, vol. 1–7.
- [2] K.M. Smith, *Porphyrins, Corrins and Phthalocyanines w: Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A.R. Katritzky, Ch.W. Rees (wyd.), Pergamon Press, Oxford, **1984**, vol. 3, s. 377.
- [3] K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guillard (wyd.), *The Porphyrin Handbook*, Academic Press, San Diego, CA, **2000**, vol. 1–20.
- [4] K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guillard (wyd.), *Handbook of Porphyrin Science*, World Scientific Publishing Co.: New Jersey – London – Singapore – Beijing – Shanghai – Hong Kong – Taipei – Chennai, **2010–2012**, vol. 1–25.
- [5] C.-M. Che, V.K.-Y. Lo, C.-Y. Zhou, J.-S. Huang, Selective functionalisation of saturated C-H bonds with metalloporphyrin catalysts, *Chem. Soc. Rev.*, **40**, 1950–1975 (2011).
- [6] M. Trytek, M. Makarska, K. Polska, S. Radzki, Porfiryny i ftalocyjaniny: Cz. I, Właściwości i niektóre zastosowania; Cz. II, Porfiryny jako biomimetyczne katalizatory transformacji związków organicznych, *Biotechnologia*, **4**, 109–141 (2005).
- [7] G. Dyrda, R. Słota, G. Mele, Chemosensory porfiryne. Oddziaływanie 2H-porfiryn z wybranymi akceptorami elektronowymi, *Chemik*, **68**, 396–401 (2014).
- [8] M. Nowakowska, A. Karewicz, M. Kłos, S. Zapotoczny, Nowe rozpuszczalne w wodzie fotosensybilizatory polimerowe zawierające chromofory porfiryne, *Polimery*, **48**, 7–8 (2003).
- [9] A.R. Battersby, Nature's pathways to the pigments of life, *Nat. Prod. Rep.*, **4**, 77–87 (1987).
- [10] A.R. Battersby, C.J.R. Fookes, G.W.J. Matcham, E. McDonald, Biosynthesis of the pigments of life: formation of the macrocycle, *Nature*, **285**, 17–21 (1980).
- [11] L.R. Milgrom, In *The colours of life*, Oxford University Press, Oxford, 1997, Rozdział 7.
- [12] A. Eschenmoser, Vitamin B<sub>12</sub>: Experiments concerning the origin of its molecular structure, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **27**, 5–39 (1988).
- [13] P. Rothmund, Formation of porphyrins from pyrrole and aldehyde, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 2010–2011 (1935).
- [14] P. Rothmund, A.R. Menotti, Porphyrin studies. IV. The Synthesis of  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -tetraphenylporphine, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 267–270 (1941).



- [15] A.D. Adler, F.R. Longo, W. Shergalis, Mechanistic investigations of porphyrin syntheses. I. Preliminary studies on *ms*-tetraphenylporphin, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3145–3149 (1964).
- [16] A.D. Adler, F.R. Longo, J.D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, A simplified synthesis for *meso*-tetraphenylporphine, *J. Org. Chem.*, **32**, 476 (1967).
- [17] J.S. Lindsey, H.C. Hsu, I.C. Schreiman, Synthesis of tetraphenylporphyrins under very mild conditions, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4969–4970 (1986).
- [18] J.S. Lindsey, J.C. Schreiman, H.C. Hsu, P.C. Kearney, A.M. Marguerettaz, Rothmund and Adler-Longo reactions revisited: synthesis of tetraphenylporphyrins under equilibrium conditions, *J. Org. Chem.*, **52**, 827–836 (1987).
- [19] M.I.J. Stich, L.H. Fischer, O.S. Wolfbeis, Multiple fluorescent chemical sensing and imaging, *Chem. Soc. Rev.*, **39**, 3102–3114 (2010).
- [20] M. Jurow, A.E. Schuckman, J.D. Batteas, C.M. Drain, Porphyrins as molecular electronic components of functional devices, *Coord. Chem. Rev.*, **254**, 2297–2310 (2010).
- [21] K.M. Roth, N. Dontha, R.B. Dabke, D.T. Gryko, C. Clausen, J.S. Lindsey, D.F. Bocian, W.G. Kuhr, Molecular approach toward information storage based on the redox properties of porphyrins in self-assembled monolayers, *J. Vac. Sci. Technol. B*, **18**, 2359–2364 (2000).
- [22] S. Fukuzumi, I. Nakanishi, T. Suenobu, K.M. Kadish, Electron-transfer properties of C<sub>60</sub> and *tert*-butyl-C<sub>60</sub> radical, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 3468–3474 (1999).
- [23] P. Cheng, S.R. Wilson, D.I. Schuster, A novel parachute-shaped C<sub>60</sub>–porphyrin dyad, *Chem. Commun.*, **1999**, 89–90.
- [24] S. Ostrowski, A. Mikus, A new approach to the synthesis of porphyrin–fullerene dyads, *Mol. Divers.*, **6**, 315–321 (2003); i cytowane w niej prace.
- [25] Q. Raffy, R. Ricoux, J.-P. Mahy, Synthesis of a new estradiol–iron metalloporphyrin conjugate used to build up a new hybrid biocatalyst for selective oxidations by the ‘Trojan horse’ strategy, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 1865–1869 (2008).
- [26] J. Połtowicz, T. Młodnicka, *Metaloporfiryny jako katalizatory procesów utleniania*, Wyd. UWr., Wrocław, **1995**.
- [27] Z. Valicsek, O. Horváth, Application of the electronic spectra of porphyrins for analytical purposes: the effects of metal ions and structural distortions, *Microchem. J.*, **107**, 47–62 (2013).

- [28] M. Biesaga, K. Pyrżyńska, M. Trojanowicz, Porphyrins in analytical chemistry. A review, *Talanta*, **51**, 209–224 (2000).
- [29] M. Tabata, M. Kumamoto, J. Nishimoto, Ion-pair extraction of metalloporphyrins into acetonitrile for determination of copper(II), *Anal. Chem.*, **68**, 758–762 (1996).
- [30] M. Bartolomeu, S. Reis, M. Fontes, M.G.P.M.S. Neves, M. Amparo, F. Faustino, A. Almeida, Photodynamic action against wastewater microorganisms and chemical pollutants: an effective approach with low environmental impact, *Water*, **9**, 1-16 (2017).
- [31] J.D. Spikes, *Photobiology of Porphyrins w: Porphyrin Localization and Treatment of Tumors*, D.R. Doiron, C.J. Gomer (red.), New York: Alan R. Liss, **1984**, s. 19–40.
- [32] R.-M. Szeimies, M. Landthaler, S. Karrer, Non-oncologic indications for ALA-PDT, *J. Dermatolog. Treat.*, **13**, 13–18 (2002).
- [33] Z. Malik, J. Hanania, Y. Nitzan, New trends in photobiology bactericidal effects of photoactivated porphyrins – an alternative approach to antimicrobial drugs, *J. Photochem. Photobiol. B*, **5**, 281–293 (1990).
- [34] M. Merchat, J. Spikes, G. Bertoloni, G. Jori, Studies on the mechanism of bacteria photosensitization by *meso*-substituted cationic porphyrins, *J. Photochem. Photobiol. B*, **35**, 149–157 (1996).
- [35] P.C. van Zijl, D.A. Place, J.S. Cohen, R.C. Lion, N.J. Patronas, Metalloporphyrin magnetic resonance contrast agents. Feasibility of tumor-specific magnetic resonance imaging, *Acta Radiol. Suppl.*, **374**, 75–81 (1990).
- [36] B.H. Henderson, T.J. Dougherty, How does photodynamic therapy work?, *Photochem. Photobiol.*, **55**, 145–157 (1992).
- [37] E.D. Sternberg, D. Dolphin, Ch. Brückner, Porphyrin-based photosensitizers for use in photodynamic therapy, *Tetrahedron*, **54**, 4151–4202 (1998).
- [38] R.A. Hsi, D.I. Rosenthal, E. Glatstein, Photodynamic therapy in the treatment of cancer: current state of the art, *Drugs*, **57**, 725–734 (1999).
- [39] J.G. Moser (red.), *Photodynamic Tumor Therapy. 2nd and 3rd Generation Photosensitizers*, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, **1998**.
- [40] A. Graczyk (red.), *Fotodynamiczna metoda rozpoznawania i leczenia nowotworów*, Dom Wydawniczy Bellona, Warszawa, **1999**.
- [41] H. Podbielska, A. Sieroń, W. Stręk, *Diagnostyka i terapia fotodynamiczna*, Wyd. Medyczne Urban & Partner, Wrocław, **2004**.
- [42] E.S. Nyman, P.H. Hynninen, Research advances in the use of tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy, *J. Photochem. Photobiol. B*, **73**, 1–28 (2004).

- [43] P. Agostinis, K. Berg, K.A. Cengel, T.H. Foster, A.W. Girotti, S.O. Gollnick, S.M. Hahn, M.R. Hamblin, A. Juzeniene, D. Kessler, M. Korblik, J. Moan, P. Mroz, D. Nowis, J. Piette, B.C. Wilson, J. Golab, Photodynamic therapy of cancer: An update, *CA-Cancer J. Clin.*, **61**, 250–281 (2011).
- [44] R.K. Pandey, Recent advances in photodynamic therapy, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **4**, 368–373 (2000).
- [45] R.R. Allison, G.H. Downie, R. Cuenca, X.-H. Hu, C.J. Childs, C.H. Sibata, Photosensitizers in clinical PDT, *Photodiagn. Photodyn. Ther.*, **1**, 27–42 (2004).
- [46] D. Mitton, R. Ackroyd, A brief overview of photodynamic therapy in Europe, *Photodiagn. Photodyn. Ther.*, **5**, 103–111 (2008).
- [47] A.E. O'Connor, W.M. Gallagher, A.T. Byrne, Porphyrin and nonporphyrin photosensitizers in oncology: preclinical and clinical advances in photodynamic therapy, *Photochem Photobiol.*, **85**, 1053–1074 (2009).
- [48] R.R. Allison, C.H. Sibata, Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review, *Photodiagn. Photodyn. Ther.*, **7**, 61–75 (2010).
- [49] E. Cohen, Ch. Kessinger, Ch. Khemtong, J. Gao, B. Sumer, mTHPP Polymeric Micelles for PDT of Head and Neck Cancer, *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **143**, 191–196 (2017).
- [50] N. Düzgüneş, J. Piskorz, P. Skupin-Mrugalska, T. Goslinski, J. Mielcarek, K. Konopka, Photodynamic therapy of cancer with liposomal photosensitizers, *Ther. Deliv.*, **9**, 823–832 (2018).
- [51] A. Dimofte, J. Finlay, Y.H. Ong, T.C. Zhu, A quality assurance program for clinical PDT, *Proc. SPIE Int. Soc. Opt. Eng.*, 10476 (2018).
- [52] M. Wainwright, Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT), *J. Antimicrob. Chemother.*, **42**, 13–28 (1998).
- [53] C.M. Cassidy, M.M. Tunney, N.D. Magee, J.S. Elborn, S. Bell, T.R. Singh, R.F. Donnelly, Drug and light delivery strategies for photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT) of pulmonary pathogens: a pilot study, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, **8**, 1–6 (2011).
- [54] C.M. Cassidy, R.F. Donnelly, J.S. Elborn, N.D. Magee, M.M. Tunney, Photodynamic Antimicrobial Chemotherapy (PACT) in combination with antibiotics for treatment of *Burkholderia cepacia* complex infection, *J. Photochem. Photobiol. B*, **106**, 95–100 (2012).

- [55] M.R. Hamblin, Antimicrobial photodynamic inactivation: a bright new technique to kill resistant microbes, *Curr. Opin. Microbiol.*, **33**, 67–73 (2016).
- [56] S. Ostrowski, B. Łopuszyńska, Preparation of *meso*-tetraarylporphyrins nitrated in two neighbouring aromatic rings”, *Synth. Commun.*, **33**, 4101–4110 (2003).
- [57] S. Ostrowski, A. Mikus, B. Łopuszyńska, Synthesis of highly substituted *meso*-tetraarylporphyrins, *Tetrahedron*, **60**, 11951–11957 (2004).
- [58] B. Łopuszyńska, K. Piechocka, A. Mikus, S. Ostrysz, S. Ostrowski, Synthesis of highly substituted nitro/halo-*meso*-tetraarylporphyrins by tandem cyclocondensation / aromatic electrophilic nitration reactions, *Macroheterocycles*, **6**, 245–250 (2013).
- [59] S. Ostrowski, B. Łopuszyńska, A. Mikus, Structure determination of some nitro-5,10,15,20-tetrakis(3-methoxyphenyl)porphyrins using simple NMR techniques, *Polish J. Chem.*, **80**, 1209–1215 (2006).
- [60] S. Ostrowski, B. Łopuszyńska, A. Mikus, Shielding effects in <sup>1</sup>H NMR spectra of halogen-substituted *meso*-tetraphenylporphyrin derivatives, *Macroheterocycles* (2019; w druku, DOI: 10.6060/mhc181217o).
- [61] R. Luguay, L. Jaquinod, F.R. Fronczek, M.G.H. Vicente, K.M. Smith, Synthesis and reactions of *meso*-(*p*-nitrophenyl)porphyrins, *Tetrahedron*, **60**, 2757–2763 (2004).
- [62] V.I. Vaz Serra, S.M.G. Pires, C.M.A. Alonso, M.G.P.M.S. Neves, A.C. Tome, J.A.S. Cavaleiro, *Meso*-Tetraarylporphyrins bearing nitro or amino groups: synthetic strategies and reactivity profiles, *Top. Heterocycl. Chem.*, **3**, 35–78 (2013).
- [63] A.I. Vogel, *Preparatyka organiczna*, WNT, Warszawa, **1984**, s. 760.
- [64] G. Bartoli, Conjugate addition of alkyl Grignard reagents to mononitroarenes, *Acc. Chem. Res.*, **17**, 109–115 (1984).
- [65] M. Mąkosza, K. Wojciechowski, Nucleophilic substitution of hydrogen in heterocyclic chemistry, *Chem. Rev.*, **104**, 2631–2666 (2004).
- [66] F. Kienzle, Nukleophile alkylierung aromatischer nitroverbindungen, *Helv. Chim. Acta*, **61**, 449–452 (1978).
- [67] M. Hamana, G. Iwasaki, S. Saeki, Nucleophilic substitution of 4-chloroquinoline 1-oxide and related compounds by means of hydride elimination, *Heterocycles*, **17**, 177–181 (1982).
- [68] R.B. Davis, L.C. Pizzini, Condensation of aromatic nitro compounds with acryl-acetonitriles.II. Some *p*-substituted nitrobenzenes, *J. Org. Chem.*, **25**, 1984–1988 (1960).

- [69] M. Kimura, N. Obi, M. Kawazoi, Studies on the reaction between polynitrobenzene compounds and active methylene groups: IX: on the Janovsky complexes derived from some 1-substituted 2,4,6-trinitrobenzene derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 452–458 (1972).
- [70] W. Danikiewicz, M. Mąkosza, A new reaction of bicyclic nitroarenes with dimethyl phosphate, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1792–1793.
- [71] Z. Wróbel, M. Mąkosza, Synthesis of 1-hydroxyindoles and indoles from *ortho*-nitroarylethanes, *Tetrahedron*, **53**, 5501–5514 (1997).
- [72] Z. Wróbel, M. Mąkosza, New simple synthesis of *N*-hydroxy 2-vinylindoles, *Synlett*, **1993**, 597–598.
- [73] J.C. Fanning, F.S. Mandel, T.L. Gray, N. Datta-Gupta, The reaction of metalloporphyrins with nitrogen dioxide, *Tetrahedron*, **35**, 1251–1255 (1979).
- [74] E.C. Johnson, D. Dolphin, The reactions of magnesium octaethylporphyrin and its  $\pi$ -cations with nitrogen dioxide and nitrite, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2197–2200 (1976).
- [75] L.Ch. Gong, D. Dolphin, Nitrooctaethylporphyrins: synthesis, optical and redox properties, *Can. J. Chem.*, **63**, 401–405 (1985).
- [76] J.C. Fanning, T.L. Gray, Reaction of dinitrogen tetroxide with octaethylhemin in dichloromethane: A *meso*-substitution reaction, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 23–24.
- [77] A. Wickramasinghe, L. Jaquinod, D.J. Nurco, K.M. Smith, Investigations on the directive effect of a single *meso*-substituent *via* nitration of 5,12,13,17,18-pentasubstituted porphyrins: syntheses of conjugated  $\beta$ -nitroporphyrins, *Tetrahedron*, **57**, 4261–4269 (2001).
- [78] R. Bonnett, A.A. Charalambides, R.A. Martin, Nitrosation and nitrosylation of haemoproteins and related compounds. Part 1. Porphyrins and metalloporphyrins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 974–980.
- [79] R. Bonnett, A.A. Charalambides, R.A. Martin, K.D. Sales, B.W. Fitzsimmons, Reactions of nitrous acid and nitric oxide with porphyrins and haems. Nitrosylhaems as nitrosating agents, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 884–885.
- [80] G.H. Barnett, K.M. Smith, Reactions of some metalloporphyrin and metallochlorin  $\pi$ -cation radicals with nitrite, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 772–773.
- [81] D.P. Arnold, R.C. Bott, H. Eldridge, F.M. Elms, G. Smith, M. Zojari, Functionalization of 5,15-diphenylporphyrin: Preparation and X-Ray crystal structures of *meso*-

- nitro, bromo, and trimethylsilylethynyl derivatives, *Aust. J. Chem.*, **50**, 495–504 (1997).
- [82] B. Evans, K.M. Smith, R. Robinson, J.A.S. Cavaleiro, Bile pigment studies. Part 4 . Some novel reactions of metallo-porphyrins with thallium(III) and cerium(IV) salts. Ring cleavage of *meso*-tetraphenylporphyrin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 768–773.
- [83] J.E. Drach, F.R. Longo, Electrophilic substitution on porphin. I. Nitration, *J. Org. Chem.*, **39**, 3282–3284 (1974).
- [84] R. Bonnett, G.F. Stephenson, The *meso* reactivity of porphyrins and related compounds. I. Nitration, *J. Org. Chem.*, **30**, 2791–2798 (1965).
- [85] A.W. Johanson, D. Oldfield, The nitration and hydroxylation of *etioporphyrin I*, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4303–4312.
- [86] E. Watanabe, S. Nishimura, H. Ogoshi, Z. Yoshida, Orientation of electrophilic *meso*-substitution in metallooctaethylporphyrins, *Tetrahedron*, **31**, 1385–1390 (1975).
- [87] K.M. Smith, Elsevier, *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Amsterdam, **1975**, s. 910.
- [88] J.A.S. Cavaleiro, M.G.P.M.S. Neves, M.J.E. Hewlins, A.H. Jackson, Reactions of porphyrins with nitronium tetrafluoroborate in pyridine, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 575–579.
- [89] E.A. Kolodina, S.A. Syrbu, A.S. Semeikin, O.I. Koifman, Phenyl-substituted porphyrins: III. Relative reactivity in the nitration reaction, *Russ. J. Org. Chem.*, **46**, 138–143 (2010).
- [90] S.A. Syrbu, A.V. Lyubimtsev, D.A. Ivanov, V.S. Ugarov, O.I. Koifman, Electrophilic substitution in *meso*-phenylporphyrins, *Russ. J. Gen. Chem.*, **86**, 2180–2192 (2016).
- [91] S. Syrbu, A. Lyubimtsev, O. Koifman, D. Ivanov, S. Noskov, N. Zheglava, V. Ugarov, E. Smonova, Abstract of Papers: *7 International Conference on Porphyrin and Phtalocyanines (ICPP-7)*, Jeju (Korea), **2012**, p.505.
- [92] Y.B. Ivanova, A.O. Plotnikova, A.P. Semeikin, T.V. Lyubimova, N.Zh. Mamardashvili, Synthesis and spectrophotometry study of the acid-base properties of nitro-substituted 5-phenyl- $\beta$ -octaalkylporphines, *Russ. J. Gen. Chem.*, **87**, 1331–1341 (2017).



- [93] V.L. Malinovskii, S.V. Vodzinskii, Z.I. Zhilina, S.A. Andronati, A.V. Mazepa, Porphyrins and their derivatives. XVIII. Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen in 2-nitro-5,10,15,20-tetraphenylporphine, *Zh. Org. Khim.*, **32**, 119–123 (1996).
- [94] S. Ostrowski, A. Raczko, Selective Double Functionalization of *meso*-Tetraphenylporphyrin Complexes on the Same Pyrrole Unit by Tandem Electrophilic/Nucleophilic Aromatic Substitution, *Helv. Chim. Acta*, **88**, 974–978 (2005).
- [95] F. Giuntini, M.A.F. Faustino, M.G.P.M.S. Neves, A.C. Tomé, A.M.S. Silna, J.A.S. Cavaleiro, Synthesis and reactivity of 2-(porphyrin-2-yl)-1,3-dicarbonyl compounds, *Tetrahedron*, **61**, 10454–10461 (2005).
- [96] A.C. Tomé, P.S.S. Lacerda, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, *meso*-Arylporphyrins as dienophiles in Diels–Alder reactions: a novel approach to the synthesis of chlorins, bacteriochlorins and naphthoporphyrins, *Chem. Commun.*, **1997**, 1199–1200.
- [97] A.C. Tome, P.S.S. Lacerda, A.M.G. Silva, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, Synthesis of new tetrapyrrolic derivatives – porphyrins as dienophiles or dipolarophiles, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **4**, 532–537 (2000).
- [98] J.A.S. Cavaleiro, M.G.P.M.S. Neves, A.C. Tomé, Cycloaddition reactions of porphyrins, *Arkivoc* (**xiv**), 107–130 (2003).
- [99] S. Ostrowski, P. Wyrębek, The first example of Diels–Alder cycloaddition of *ortho*-xylylenes to *meso*-tetraarylporphyrins containing electron-deficient  $\beta,\beta$ -double bonds, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 8437–8440 (2006).
- [100] L. Wang, Y. Feng, B. Zhao, J. Xe, Y. Li, *Prog. Chem.*, **20**, 713–719 (2008).
- [101] J. Śniechowska, P. Paluch, M.J. Potrzebowski, Structure and dynamics processes in free-base chlorins controlled by chemical modifications of macroring and aryl groups in *meso*-positions, *RSC Adv.*, **7**, 24795–24805 (2017).
- [102] M.M. Catalano, M.J. Crossley, M.M. Harding, L.G. King, Control of reactivity at the porphyrin periphery by metal ion co-ordination: a general method for specific nitration at the  $\beta$ -pyrrolic position of 5,10,15,20-tetra-arylporphyrins, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 1535–1536.
- [103] M.J. Crossley, L.G. King, A new method for regiospecific deuteration and reduction of 5,10,15,20-tetraphenylporphyrins: nucleophilic reaction of borohydride ion with 2-nitro-5,10,15,20-tetraphenylporphyrins, *J. Org. Chem.*, **58**, 4370–4375 (1993).
- [104] M.J. Crossley, M.M. Harding, Ch.W. Tansey, A convenient synthesis of 2-alkyl-5,10,15,20-tetraphenylporphyrins: reaction of metallo-2-nitro-5,10,15,20-tetraphe-

- nylporphyrins with Grignard and organolithium reagents, *J. Org. Chem.*, **59**, 4433–4437 (1994).
- [105] H.J. Shine, A.G. Padilla, S.-M. Wu, Ion radicals. 45. Reactions of zinc tetraphenylporphyrin cation radical perchlorate with nucleophiles, Ion radicals. 45. Reactions of zinc tetraphenylporphyrin cation radical perchlorate with nucleophiles, *J. Org. Chem.*, **44**, 4069–4075 (1979).
- [106] A. Giraudeau, , H. Callot,, J. Jordan, I Ezhar, M. Gross, Substituent effects in the electroreduction of porphyrins and metalloporphyrins, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3857–3862 (1979).
- [107] J.E. Baldwin, M.J. Crossley, J.F. DeBernardis, Efficient peripheral functionalization of porphyrins, *Tetrahedron*, **38**, 685–692 (1982).
- [108] S. Ostrowski, D. Szerszeń, M. Ryszczyk, Electrophilic nitration of *meso*-tetraarylporphyrin complexes at the  $\beta$ -pyrrolic position, *Synthesis*, **2005**, 819–823.
- [109] S. Ostrowski, Preparation of 2-*nitro*-5,10,15,20-tetraphenylporphyrin zinc(II) complex – post scriptum to electrophilic nitration of porphyrins at the  $\beta$ -pyrrolic position, *Polish J. Chem.*, **79**, 1169–1172 (2005).
- [110] P. Wyřbek, S. Ostrowski, Synthesis of some  $\beta$ -nitro-*meso*-tetraphenylporphyrin derivatives, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **11**, 822–828 (2007).
- [111] A. Mikus, M. Rosa, S. Ostrowski, Isomers of  $\beta,\beta$ -dinitro-5,10,15,20-tetraphenylporphyrin derivatives: a valuable starting materials for further transformations, *Molecules*, **24**, 838–848 (2019).
- [112] S. Ostrysz, Synteza ukłádów porfirynowych – multipodstawionych w pozycjach  $\beta$ . Praca doktorska, Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny, Siedlce, **2014**.
- [113] S. Ostrysz, S. Ostrowski, Synthesis of highly substituted porphyrins at the  $\beta$ -positions, Proceedings of *The 7th Transmediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry (TRAMECH VII)*, Rabat (Morocco), November 27-30, **2013**, P83, p. 134.
- [114] G. D. Bajju, N. Singhand, Deepmala, Synthesis and characterization of new *meso*-substituted and  $\beta$ -substituted unsymmetrical metalloporphyrins, *Chemical Science Transactions*, **3**, 314–322 (2014).
- [115] A. Mikus, M. Zając, S. Ostrowski, Frontiers in electrophilic nitration of *meso*-tetraphenylporphyrin derivatives, *Org. Chem. Front.*, **5**, 2840–2844 (2018).
- [116] W.J. Kruper, Jr., T.A. Chamberlin, M. Kochanny, Regiospecific aryl nitration of *meso*-substituted tetraarylporphyrins: A simple route to bifunctional porphyrins, *J. Org. Chem.*, **54**, 2753–2756 (1989).

- [117] D.W. Thomas, A.E. Martell, Absorption spectra of *para*-substituted tetraphenylporphines, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1335–1338 (1956).
- [118] S.E. Matthews, C.W. Pouton, M.D. Threadgill, Monofunctional electrophilic and nucleophilic derivatives of *meso*-tetraphenylporphyrin for attachment to peptides, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 1809–1811.
- [119] M.A.F. Faustino, M.G.P.M.S. Neves, J.A.S. Cavaleiro, M. Neumann, H.-D. Brauer, G. Jori, *meso*-Tetraphenylporphyrin dimer derivatives as potential photosensitizers in Photodynamic Therapy, *Photochem. Photobiol.*, **72**, 217–225 (2000).
- [120] R. Luguya, L. Jaquinod, F.R. Fronczek, M.G.H. Vicente, Synthesis and reactions of *meso*-(*p*-nitrophenyl)porphyrins, *Tetrahedron*, **60**, 2757–2763 (2004).
- [121] Z. Xue, P. P.S. Lee, Y. Wang, D. W.J. Kwong, J. Li, J. H. Xin, W.-K. Wong, K.K.L. Cheuk, Further insight into aryl nitration of tetraphenylporphyrin, *Tetrahedron*, **67**, 6030–6035 (2011).
- [122] N.W. Smith, S.V. Dzyuba, Efficient nitration of *meso*-tetraphenylporphyrin with nitronium tetrafluoroborate, *Arkivoc* (**vii**), 10–18 (2010).
- [123] G.G. Meng, B.R. James, K.A. Skov, Porphyrin chemistry pertaining to the design of anti-cancer drugs; part 1, the synthesis of porphyrins containing *meso*-pyridyl and *meso*-substituted phenyl functional groups, *Can. J. Chem.*, **72**, 1894–1909 (1994).
- [124] G.G. Meng, B.R. James, K.A. Skov, Porphyrin chemistry pertaining to the design of anti-cancer drugs; part 2, the synthesis and *in vitro* tests of water-soluble porphyrins containing, in *meso* positions, the functional groups: 4-methylpyridinium, or 4-sulfonatophenyl, in combination with phenyl, 4-pyridyl, 4-nitrophenyl, or 4-aminophenyl, *Can. J. Chem.*, **72**, 2447–2457 (1994).
- [125] H.-L. Zhang, W.-M. Shi, J. Wu, Regiospecific aryl nitration of *meso*-tetraarylporphyrins: The directive effect of *para*-substituent, *Heterocycles*, **65**, 3001–3006 (2005).
- [126] P. Wyrębek, S. Ostrowski, An approach to pyrazoline-fused chlorins by dipolar [3+2]-cycloaddition of iminonitriles to *meso*-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin: synthesis of new PDT photosensitizers, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **85**, 1167–1174 (2012).
- [127] S. Ostrowski, P. Wyrębek, A. Mikus, Synthesis of isoxazoline-fused chlorins by 1,3-dipolar cycloaddition reaction of porphyrins with alkyl nitrile oxides”, *Heterocycles*, **68**, 885–888 (2006).
- [128] P. Wyrębek, A. Mikus, S. Ostrowski, 1,3-Dipolar cycloaddition reaction in porphyrin systems with functionalized alkyl nitrile oxides – synthesis of isoxazoline-fused chlorins, *Heterocycles*, **85**, 57–64 (2012).

- [129] M. Mąkosza, Nucleophilic substitution of hydrogen in electron-deficient arenes, a general process of great practical value, *Chem. Soc. Rev.*, **39**, 2855–2868 (2010).
- [130] S. Ostrowski, A. Mikus, Y.K. Shim, J.-Ch. Lee, E.-Y. Seo, K.-I. Lee, M. Olejnik, On Selective functionalization of *meso*-tetraphenylporphyrin derivatives by Vicarious Nucleophilic Substitution of Hydrogen”, *Heterocycles*, **57**, 1615–1626 (2002).
- [131] S. Ostrowski, S. Grzyb, A. Mikus, Direct amination of *meso*-tetraarylporphyrin derivatives – easy route to A<sub>3</sub>B, A<sub>2</sub>BC, and A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>-type porphyrins bearing two nitrogen-containing substituents at the *meso*-positioned phenyl groups”, *Helv. Chim. Acta*, **90**, 2000–2008 (2007).

## 8. STRESZCZENIE

Rozprawa doktorska dotyczy problematyki elektrofilowej funkcjonalizacji porfiryn i zastosowania spektroskopii  $^1\text{H}$  NMR do określania struktury otrzymanych produktów. Badania obejmowały reakcje nitrowania. Docelowe związki opisane w pracy są cennymi substratami do dalszych transformacji porfiryn.

Stwierdzono, że nitrowanie pochodnych *mezo*-tetrafenyloporfiryny (*m*-TPP) dymiącym żółtym kwasem azotowym ( $d = 1.53$ ) w temperaturze  $0^\circ\text{C}$ – $20^\circ\text{C}$  w chloroformie pozwala selektywnie otrzymywać 5,10-*bis*(4-nitroarylo)-15,20-diaryloporfiryny z wydajnością dochodzącą do 83%. Ten dość nieoczekiwany kierunek nitrowania w dwóch sąsiadujących pierścieniach aromatycznych potwierdzono za pomocą spektroskopii  $^1\text{H}$  NMR.

W podobnych reakcjach porfiryny tego typu tworzyły albo 5-(4-nitroarylo)-10,15,20-triaryloporfiryny, albo 5,10-*bis*(4-nitroarylo)-15,20-diaryloporfiryny, albo 5,10,15-*tris*(4-nitroarylo)-20-aryloporfiryny, w zależności od temperatury reakcji ( $0^\circ\text{C}$ – $20^\circ\text{C}$ ), ilości użytego kwasu i czasu reakcji. Otrzymane nitroporfiryny reagują z karboanionami (które mają związane z centrum karboanionowym grupy nukleofugowe:  $^-\text{CH}(\text{Cl})\text{SO}_2\text{Tol}$ ,  $^-\text{CH}(\text{Br})\text{SO}_2\text{Tol}$  i  $^-\text{CH}(\text{Cl})\text{SO}_2\text{NMe}_2$ ) w jednym lub większej liczbie pierścieni *mezo*-nitroarylowych, prowadząc do wielokrotnie podstawionych 'porfiryn syntetycznych' (mających *O*-, *N*-, *Cl*- oraz *C*-podstawniki).

W następnym etapie podjęto syntezę sfunkcjonalizowanych halo-/nitro-5,10,15,20-tetraaryloporfiryn. Wszystkie substraty były podstawione w pierścieniach *mezo*-fenylowych atomami halogenów (F, Cl, Br i I) i w reakcji z dymiącym żółtym kwasem azotowym prowadziły do utworzenia mono-, di-, tri-, a nawet tetranitro-podstawionych porfiryn, z całkowitą wydajnością 28–81% (temperatura reakcji:  $0^\circ\text{C}$ – $5^\circ\text{C}$  lub temp. pokojowa; czas reakcji: 6–35 min; różne ilości użytego kwasu). W niektórych przypadkach obserwowano niewielką selektywność procesu. W ten sposób, udało się otrzymać porfiryny mające do dziesięciu halo-/nitro-podstawników. Są one raczej nieosiągalne drogą alternatywną.

Początkowo, struktury wszystkich powyższych nitropodstawionych *mezo*-tetraaryloporfiryn przypisano przez proste porównywanie ich widm  $^1\text{H}$  NMR; i potwierdzono w niektórych przypadkach eksperymentami NOE. Na podstawie tych badań dało się ustalić, że w rozpatrywanych porfiryinach (*mezo*-TPP i jej 3-metoksy-, 3-metylo- oraz wszystkie 3-

halo–podstawione pochodne w pierścieniach *mezo*-fenyłowych), elektrofilowe nitrowanie zachodzi w pozycji 4-.

Dane zgromadzone w czasie badań opisanych w rozprawie, a także badań prowadzonych przez zespół zajmujący się porfirynami w UP–H w Siedlcach oraz wszelkie dostępne dane w literaturze, pozwoliły wyznaczyć wartości inkrementów przesunięcia chemicznego (w rezonansie  $^1\text{H}$  NMR) dla serii halogenów (a przy okazji dla grupy  $\text{NO}_2$ ), okupujących pierścienie fenyłowe w pochodnych *mezo*-tetrafenyloporfiryny. Taki pakiet inkrementów może być przydatny przy interpretacji widm szerokiego spektrum porfiryn.

Opisana w pracy elektrofilowa funkcjonalizacja ilustruje ogólny charakter przemian. Biorąc pod uwagę możliwości syntetyczne związane z przekształcaniem grupy  $\text{NO}_2$ , można założyć, że prezentowane badania spotkają się z zainteresowaniem chemików zajmujących się modyfikacjami szkieletu porfiryнового. Ponadto, wszelkie otrzymane produkty są potencjalnymi fotosensibilizatorami dla potrzeb antynowotworowej terapii fotodynamicznej (PDT).



## 9. SUMMARY

Dissertation takes the issue of electrophilic porphyrin functionalization and application of  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy for determination of the structure of products obtained. In these investigations the nitration reaction was used. The target compounds described in this dissertation are considered as valuable starting materials for further transformations of porphyrins.

It was found that nitration of *meso*-tetraphenylporphyrin (*m*-TPP) derivatives with fuming yellow nitric acid ( $d = 1.53$ ) at the temperature  $0^\circ\text{C}$  to  $20^\circ\text{C}$  in chloroform results selectively in the formation of 5,10-*bis*(4-nitroaryl)-15,20-diarylporphyrins in yields of up to 83%. This somewhat unexpected nitration in two neighbouring aromatic rings was confirmed by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy.

In similar reactions, these types of *meso*-aryl substituted porphyrins formed either 5-(4-nitroaryl)-10,15,20-triarylporphyrins, 5,10-*bis*(4-nitroaryl)-15,20-diarylporphyrins, or 5,10,15-*tris*(4-nitroaryl)-20-arylporphyrins, depending on the reaction temperature ( $0^\circ\text{C}$  to  $20^\circ\text{C}$ ), amounts of the acid used, and reaction time. The above nitroporphyrins react with carbanions (which bear nucleophugal groups at the carbanionic center:  $^-\text{CH}(\text{Cl})\text{SO}_2\text{Tol}$ ,  $^-\text{CH}(\text{Br})\text{SO}_2\text{Tol}$ , and  $^-\text{CH}(\text{Cl})\text{SO}_2\text{NMe}_2$ ) in one or more of the *meso*-nitroaryl rings, leading to highly substituted 'synthetic porphyrins' (bearing *O*-, *N*-, *Cl*-, or *C*-substituents).

In the next step, the synthesis of highly functionalized halo-/nitro-5,10,15,20-tetraarylporphyrins was attempted. All the substrates were substituted in *meso*-phenyl rings with halogens (F, Cl, Br, and I) and in the reaction with fuming yellow nitric acid resulted in the formation of mono-, di-, tri-, and even tetranitro-substituted porphyrins, with summary yields of 28-81% (reaction temperature:  $0^\circ\text{C}$  to  $5^\circ\text{C}$  or at r.t.; reaction time: 6–35 min; various amounts of the acid used). In some cases moderate selectivity was observed. By this route, the preparation of the porphyrins bearing up to ten halo-/nitro-substituents was demonstrated. They cannot be synthesized alternatively.

At the beginning, the structures of all the above nitrosubstituted *meso*-tetraarylporphyrins were determined by a simple comparison of their  $^1\text{H}$  NMR spectra, and confirmed by NOE experiments. On the basis of these investigations it was found that in the analyzed porphyrins (*meso*-TPP and its 3-methoxy-, 3-methyl-, and 3-halo-substituted derivatives in the *meso*-phenyl rings), the electrophilic nitration occurred in the position 4-.

Finally, all the available data collected during these investigations and during the research conducted by porphyrin group in Siedlce, as well as data published by other

chemists, allowed to determine values of chemical shift increments (in  $^1\text{H}$  NMR) for halogens series (and by chance for  $\text{NO}_2$  group) occupying the phenyl rings in *meso*-tetraphenylporphyrin derivatives. Such package of increments should receive future attention in the interpretation of the spectra of a wide range of porphyrins.

The electrophilic functionalization presented herein demonstrates the general character of these transformations. Taking into account synthetic possibilities offered by the conversion of the  $\text{NO}_2$  group this method should be of great value to chemists working in the area of porphyrin skeleton modifications. All the products obtained are potential sensitizers for anticancer photodynamic therapy (PDT).

## **10. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW PUBLIKACJI**

**mgr Beata Łopuszyńska**

Instytut Chemii, Wydział Nauk Ścisłych

Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny w Siedlcach

## OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że mój udział w zestawionych poniżej publikacjach, będących przedmiotem w moim przewodzie doktorskim, jest następujący:

1. S. Ostrowski, B. Łopuszyńska, „Preparation of *meso*-Tetraarylporphyrins Nitrated in Two Neighbouring Aromatic Rings”, *Synthetic Communications*, **33**, 4101-4110 (2003).

Udział – 75%. Jest on wynikiem wszystkich przeprowadzonych eksperymentów opisanych w pracy, uczestniczenia w przygotowaniu manuskryptu, a także odpowiedzi na recenzje.

2. S. Ostrowski, A. Mikus, B. Łopuszyńska, „Synthesis of Highly Substituted *meso*-Tetraarylporphyrins”, *Tetrahedron*, **60**, 11951-11957 (2004).

Udział – 25%. Udział jest wynikiem prowadzonych przeze mnie prac, dotyczących reakcji nitrowania pochodnych 5,10,15,20-tetrafenyloporfiryny i otrzymania substratów do dalszych przekształceń.

3. S. Ostrowski, B. Łopuszyńska, A. Mikus, „Structure Determination of Some Nitro-5,10,15,20-tetrakis(3-methoxyphenyl)porphyrins Using Simple NMR Techniques”, *Polish Journal of Chemistry*, **80**, 1209-1215 (2006).

Udział – 55%. Udział jest wynikiem przeprowadzenia syntezy związków modelowych, uczestniczenia w pracach związanych z ustalaniem ich struktury i uczestniczenia we współredagowaniu manuskryptu.

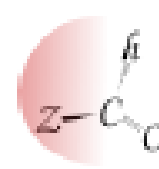
4. B. Łopuszyńska, K. Piechocka, A. Mikus, S. Ostrowski, „Synthesis of Highly Substituted Nitro/Halo-*meso*-tetraarylporphyrins by Tandem Cyclocondensation / Aromatic Electrophilic Nitration Reactions”, *Macromolecules*, **6**, 245-250 (2013).

Udział – 50%. Udział jest wynikiem przeprowadzenia syntezy większości związków opisanych w publikacji, uczestniczenia w pracach związanych z przygotowaniem ich charakterystyki spektroskopowej, współredagowaniem manuskryptu i jego korektą.

5. S. Ostrowski, B. Łopuszyńska, A. Mikus, „Shielding Effects in  $^1\text{H}$  NMR Spectra of Halogen-Substituted *meso*-Tetraphenylporphyrin Derivatives”, *Macromolecules* (2019, w druku; DOI: 10.6060/mhc181217o).

Udział – 40%. Udział jest wynikiem zebrania i usystematyzowania danych  $^1\text{H}$  NMR otrzymanych w UPH w Siedlcach, przeszukania wszelkich dostępnych danych w literaturze i wykonania obliczeń inkrementów dla fluorowców oraz dla grupy  $\text{NO}_2$ . Ponadto, uczestniczyłam w przygotowaniu manuskryptu i późniejszej jego korekcie.

*Beata Łopuszyńska*



Warszawa, 19 marca, 2019 r.

Stanisław Ostrowski  
Wydział Chemiczny, Politechnika Warszawska  
ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa

## OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że mój udział w zestawionych poniżej publikacjach, będących przedmiotem w przewodzie doktorskim Pani mgr Beaty Łopuszyńskiej, jest następujący:

1. S. Ostrowski, B. Łopuszyńska, „Preparation of meso-Tetraarylporphyrins Nitrated in Two Neighbouring Aromatic Rings”, *Synthetic Communications*, 33, 4101-4110 (2003).

Udział – 25%.

2. S. Ostrowski, A. Mikus, B. Łopuszyńska, „Synthesis of Highly Substituted meso-Tetraarylporphyrins”, *Tetrahedron*, 60, 11951-11957 (2004).

Udział – 20%.

3. S. Ostrowski, B. Łopuszyńska, A. Mikus, „Structure Determination of Some Nitro-5,10,15,20-tetrakis(3-methoxyphenyl)porphyrins Using Simple NMR Techniques”, *Polish Journal of Chemistry*, 80, 1209-1215 (2006).

Udział – 25%.

4. B. Łopuszyńska, K. Piechocka, A. Mikus, S. Ostysz, S. Ostrowski, „Synthesis of Highly Substituted Nitro/Halo-meso-tetraarylporphyrins by Tandem Cyclocondensation / Aromatic Electrophilic Nitration Reactions”, *Macrocyclics*, 6, 245-250 (2013).

Udział – 10%.

5. S. Ostrowski, B. Łopuszyńska, A. Mikus, „Shielding Effects in  $^1\text{H}$  NMR Spectra of Halogen-Substituted meso-Tetraphenylporphyrin Derivatives”, *Macrocyclics* (2019, w druku; DOI: 10.6060/mhc181217o).

Udział – 30%.

Mój wkład w powstanie wymienionych prac polegał na sformułowaniu koncepcji badań i merytorycznym nadzorze nad ich przeprowadzeniem; w szczególności obejmował: konsultacje, dyskusje związane z ustalaniem struktury niektórych produktów, przygotowanie manuskryptów, a także przygotowanie odpowiedzi na uwagi Recenzentów.

W każdym przypadku wkład jakościowy jest podobny. Jego zmieniający się udział procentowy w poszczególnych pracach jest wynikiem udziałów wniesionych przez innych współautorów.

Warszawa, 19 marca, 2019 r.

**dr Agnieszka Mikus-Ostrowska**

Wydział Chemiczny

Politechnika Warszawska

## OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że mój udział w zestawionych poniżej publikacjach, będących przedmiotem w przewodzie doktorskim Pani mgr Beaty Łopuszyńskiej, jest następujący:

1. S. Ostrowski, A. Mikus, B. Łopuszyńska, „Synthesis of Highly Substituted *meso*-Tetraarylporphyrins”, *Tetrahedron*, **60**, 11951-11957 (2004).

Udział – 55%. Jest on wynikiem prowadzonych przeze mnie prac, dotyczących reakcji podstawienia wodoru w otrzymanych wcześniej przez mgr B. Łopuszyńską nitrowych pochodnych 5,10,15,20-tetrafenyloporfiryne.

2. S. Ostrowski, B. Łopuszyńska, A. Mikus, „Structure Determination of Some Nitro-5,10,15,20-tetrakis(3-methoxyphenyl)porphyrins Using Simple NMR Techniques”, *Polish Journal of Chemistry*, **80**, 1209-1215 (2006).

Udział – 20%. Uczestniczyłam w pracach związanych z ustalaniem struktury produktów i we współredagowaniu publikacji, a także brałam udział w przygotowaniu korekty manuskryptu.

3. B. Łopuszyńska, K. Piechocka, A. Mikus, S. Ostrowski, „Synthesis of Highly Substituted Nitro/Halo-*meso*-tetraarylporphyrins by Tandem Cyclocondensation / Aromatic Electrophilic Nitration Reactions”, *Macroheterocycles*, **6**, 245-250 (2013).

Udział – 10%. Uczestniczyłam w pracach związanych z ustalaniem struktury produktów, współredagowaniu publikacji i przygotowaniu korekty manuskryptu.

4. S. Ostrowski, B. Łopuszyńska, A. Mikus, „Shielding Effects in  $^1\text{H}$  NMR Spectra of Halogen-Substituted *meso*-Tetraphenylporphyrin Derivatives”, *Macroheterocycles* (2019, w druku; DOI: 10.6060/mhc181217o).

Udział – 30%. Przeprowadziłam wstępne przeszukanie w literaturze i wykonałam pilotowe obliczenia inkrementów. Uczestniczyłam we współredagowaniu publikacji i przygotowaniu korekty manuskryptu.

*Agnieszka Mikus-Ostrowska*



Siedlce, 28 lutego, 2019 r.

**Dr Katarzyna Piechocka**  
Instytut Chemii,  
Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny  
w Siedlcach, ul. 3 Maja 54, 08-110 Siedlce

## OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że mój udział w publikacji:

B. Łopuszyńska, K. Piechocka, A. Mikus, S. Ostrysz, S. Ostrowski, 'Synthesis of Highly Substituted Nitro/Halo-*meso*-tetraarylporphyrins by Tandem Cyclocondensation / Aromatic Electrophilic Nitration Reactions', Macroheterocycles, **6**, 245-250 (2013)

wynosi 20%. Jest on wynikiem prowadzonych przeze mnie prac, dotyczących pilotowych reakcji nitrowania halogenopochodnych 5,10,15,20-tetrafenyloporfiryny.

...*K. Piechocka*...

Leeds, 25 lutego, 2019 r.

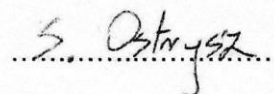
**Dr Sylwia Ostrysz**  
WOWCHEM LTD,  
134 Swardcliffe Av., Leeds,  
United Kingdom, LS14 5NH

## OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że mój udział w publikacji:

B. Łopuszyńska, K. Piechocka, A. Mikus, S. Ostrysz, S. Ostrowski, 'Synthesis of Highly Substituted Nitro/Halo-meso-tetraarylporphyrins by Tandem Cyclocondensation / Aromatic Electrophilic Nitration Reactions', Macroheterocycles, **6**, 245-250 (2013)

wynosi 10%. Jest on wynikiem prac dotyczących reakcji nitrowania opisanej w publikacji 5,10,15,20-tetrakis(2,6-dichlorofenylo)porfiryny.

  
.....

